

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen - Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. H.-B. Wuermeling

Zu Struktur und klinischer Bedeutung
von HDL
(High Density Lipoprotein)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Barbara Pastor
geb. Hölzli
aus Sindelfingen

1983

1983 № 305



Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. H.-B. Wuermeling

Zu Struktur und klinischer Bedeutung von HDL (High Density Lipoprotein)

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Barbara Pastor
geb. Hölzli
aus Sindelfingen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan : Prof. Dr. V. Becker
Referent : Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher - von Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 1983

GEWIDMET

MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546217_0120

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung

	Seite
I Bau, Trennung, Nomenklatur und Aufgaben der Serum Lipoproteine	7
II Problemstellung	10

Hauptteil

I Zusammensetzung, Struktur und Funktion der High Density Lipoproteine (HDL)	12
A Zusammensetzung der High Density Lipoproteine	12
1. Zusammensetzung des Lipidanteils	12
2. Zusammensetzung des Proteinanteils	13
2.1 Charakteristika der Apoproteine	14
2.1.1 A-Apoproteine	15
a) Apoprotein A-I	15
b) Apoprotein A-II	22
2.1.2 C-Apoproteine	27
a) Apoprotein C-I	27
b) Apoprotein C-II	29
c) Apoprotein C-III	31
2.1.3 Apo D, Apo A-III	33
2.1.4 Apo E	34
2.1.5 Apo F	34

	Seite
B Strukturelle Organisation der High Density Lipoprotein Moleküle	35
1. Allgemeine Vorstellung vom Bau des HDL-Moleküls	35
2. Modell nach Segrest und Jackson	37
3. Modell nach Stoffel	45
4. Modell nach Assmann und Brewer	47
5. Modell nach Shen	49
6. Modell nach Edelstein	54
C Die Funktion der High Density Lipoproteine	57
II Klinische Bedeutung der High Density Lipoproteine	60
A Die "Honolulu Heart" Studie	60
B Die "Cooperative Lipoprotein Phenotyping" Studie	67
C Die "Framingham" Studie	69
D Die "Tromsø Heart" Studie	75
E Die Studie der Tarahumara-Indianer	81
F Die Studie der Maasai	84
G Die Studie der Bevölkerung West-Transvaals	85
H Die "Evans County" Studie	88
I Die "Lipid Research Clinics Prevalence" Studie	94
D i s k u s s i o n	101
Z u s a m m e n f a s s u n g	116
L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	119

Einleitung

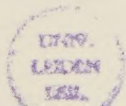
Die Ätiologie der Arteriosklerose ist trotz intensiver Forschung auch heute noch weitgehend ungeklärt. Schon lange nimmt man jedoch an, daß bei der Entstehung dieser Krankheit die Serum Lipoproteine eine wichtige Rolle spielen.

I. Bau, Trennung, Nomenklatur und Aufgaben der Serum Lipoproteine

Die Serum Lipoproteine sind makro-molekulare Lipid-Protein-Komplexe, die sich aus einem Lipid- und einem Proteinanteil, der als Apolipoprotein oder Apoprotein bezeichnet wird, zusammensetzen.

Die verschiedenen Lipoproteinklassen unterscheiden sich durch ihre Molekülgröße, ihren Gehalt und die Zusammensetzung der Lipide sowie durch den Anteil und die Natur ihrer Protein-komponente voneinander.

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Dichte lassen sich die verschiedenen Lipoproteinklassen im Schwerfeld der Ultrazentrifuge voneinander trennen. Bei Anwendung dieses Verfahrens erhält man folgende vier Lipoproteinklassen:



I. Chylomikronen	$d < 0,95$
II. Very Low Density Lipoproteine (VLDL)	$d: 0,95 - 1,006$
III. Low Density Lipoproteine (LDL)	$d: 1,006 - 1,063$
IV. High Density Lipoproteine (HDL)	$d: 1,063 - 1,21$

Die unterschiedliche Nettoladung der Proteinanteile der verschiedenen Lipoproteinklassen bedingen unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeiten im elektrischen Feld. Daher wandern die Lipoproteinklassen bei der Elektrophorese unterschiedlich schnell und können so voneinander getrennt werden:

Bei der Elektrophorese bleiben die Chylomikronen am Applikationsort stehen. Die Very Low Density Lipoproteine (VLDL) wandern mit der prä- β -, die Low Density Lipoproteine (LDL) mit der β - und die High Density Lipoproteine (HDL) wandern mit der α -Globulinfraktion.

Aufgrund ihrer elektrophoretischen Mobilität werden die Very Low Density Lipoproteine (VLDL) auch als prä- β -Lipoproteine, die Low Density Lipoproteine (LDL) als β -Lipoproteine und die High Density Lipoproteine (HDL) als α -Lipoproteine bezeichnet.

Eine Übersicht über die vier Lipoproteinklassen Chylomikronen, VLDL, LDL und HDL, ihre Dichte und elektrophoretische Mobilität, sowie ihre wichtigsten Lipid- und Proteinkomponenten ist in Tabelle 1 zu finden.

Tabelle 1: Serum Lipoproteine

Familie	Chylo- mikronen	VLDL	LDL	HDL
Dichte	0,95	0,95-1,006	1,006-1,063	1,063-1,21
elektropho- retische Mobilität	keine Wanderung	prä-β	β	
Major Lipide	exogene Triglyceride	endogene Triglyceride	Cholesterol Cholesteryl- lester	Phospholipide Cholesteryl- lester
% Protein	2	10	25	50
Major Apoproteine	Apo A-I Apo B Apo C	Apo B Apo C-I Apo C-II Apo C-III Apo E	Apo B	Apo A-I Apo A-II
Minor Apoproteine	Apo A-II Apo E	Apo A-I Apo A-II Apo C	Apo C	Apo C-I Apo C-II Apo C-III Apo D Apo E Apo F

Angaben von 54, 146, 135

Wichtigste Aufgabe der Serum Lipoproteine ist es, die hydrophoben Lipide in einer wasserlöslichen Form im Blut zu transportieren.

Dabei werden die Triglyceride, die aus der Nahrung stammen (exogene Triglyceride), in den Chylomikronen und die Triglyceride, die in der Leber synthetisiert werden, (endogene Triglyceride) in den Very Low Density Lipoprotein transportiert.

Cholesterol und Cholesterylester gelangen vorwiegend als Komponenten der Low Density Lipoproteine von der Leber zu den Zellen. Das Cholesterol, welches die Zellen nicht zur Aufrechterhaltung ihrer Funktionen und Membranstrukturen brauchen, wird vermutlich von den High Density Lipoproteinen zur Leber zurücktransportiert, wo es abgebaut oder in die Galle sezerniert wird.

Aufgrund des entgegengesetzten Transports von Cholesterol scheinen die Low Density Lipoproteine (LDL) die Entwicklung der Arteriosklerose zu begünstigen, und die High Density Lipoproteine der Entstehung von arteriosklerotischen Erkrankungen entgegenzuwirken.

II. Problemstellung

Die Ergebnisse zahlreicher epidemiologischer Studien weisen daraufhin, daß zwischen dem Serum HDL- bzw. Serum HDL-Cholesterol-Spiegel und dem Risiko, an Arteriosklerose zu erkranken, eine negative Korrelation besteht (150):

Nach Ansicht vieler Wissenschaftler verringert sich die Gefahr einer arteriosklerotischen Erkrankung mit steigender Serum HDL- bzw. Serum HDL-Cholesterol-Konzentration, d. h.

Personen mit hohem Serum HDL- bzw. HDL-C-Gehalt sind weniger gefährdet, an Arteriosklerose zu erkranken, als Personen mit niedrigen Serum HDL- bzw. HDL-C-Spiegeln.

Anhand von exemplarischen Studien in der Literatur soll nun geprüft werden, ob und inwieweit die Serum HDL- bzw. HDL-Cholesterol-Konzentration in eine Relation zu arteriosklerotischen Erkrankungen gebracht und ob aufgrund der Serum-HDL-Cholesterol-Spiegel eine Aussage über das Risiko zu erkranken getroffen werden kann.

Darüber hinaus werden die geschlechtsbedingten Unterschiede in der Serum HDL-Konzentration, altersabhängigen Veränderungen der Serum HDL-Spiegel, sowie die Beeinflußbarkeit des Serum-HDL-Gehalts durch Nahrung und sportliche Aktivitäten aufgezeigt.

Ferner sollen die geschlechts-, alters- und bewegungsbedingten Veränderungen in der Serum HDL-Konzentration zur Erörterung der Frage beitragen, ob es sich, wie Don (26) annimmt, bei der Serum Arylesterase (Paraoxonase) um ein High Density Lipoprotein handelt.

Zunächst werden jedoch die bis heute gewonnenen Erkenntnisse über die Zusammensetzung und Struktur der High Density Lipoproteine dargelegt.

H a u p t t e i l

I Zusammensetzung, Struktur und Funktion der High Density Lipoproteine (HDL)

A Zusammensetzung der High Density Lipoproteine

Die High Density Lipoproteine bestehen zu ca. 50 Gew. % aus Proteinen und zu ca. 50 Gew. % aus Lipiden.

1. Zusammensetzung des Lipidanteils

Der Lipidanteil der High Density Lipoproteine setzt sich folgendermaßen zusammen:

Tabelle 2: Zusammensetzung der Lipide (68)

Lipid-Familie	%	Lipid	%
Phospholipide	60 %:	Phosphatidylcholin	70-80 %
		Sphingomyelin	12-14 %
		Phosphatidylserin	
		Phosphatidylinosit	
Cholesterol	32-40 %:	Cholesterylester	75 %
		freies Cholesterol	25 %
Triglyceride	2-10 %:		

2. Zusammensetzung des Proteinanteils

Der Proteinanteil der High Density Lipoproteine setzt sich aus folgenden Apoproteinen zusammen:

Tabelle 3: Zusammensetzung der Apoproteine (32, 60, 68, 81, 106, 113, 114, 135, 146)

Protein	%
Apo A-I	67 %
Apo A-II	22 %
Apo C-I	1-3 %
Apo C-II	1-3 %
Apo C-III	3-5 %
Apo D	+
Apo E	+
Apo F	+

2.1 Charakteristika der Apoproteine

Eine Übersicht über die Charakteristika der Serum HDL Apoproteine bietet Tabelle 4:

Tabelle 4: Charakteristika der Serum HDL Apoproteine

Apoprotein	Mol. Gew.	Anzahl der Aminosäuren	Kohlenhydrate	Funktion	Ort der Synthese
A-I	28 000	243, 245	+	LCAT Aktivation	Intestinum, Leber
A-II	17 000	154	±	?	Intestinum, Leber
C-I	6 631	57	0	? LCAT Aktivation ? Lipase Aktivation	Leber
C-II	8 837	78	0	Lipase Aktivation	Leber
C-III	8 764	79	+	? Lipase Inhibition	Leber
D	22 100	?	?	? LCAT Aktivation	?
E	33 000	?	?	?	? Intestinum, Leber
F	26 000 - 30 000	?	?	?	?

2.1.1 Die A Apoproteine

Apoprotein A-I (Apo A-I) und Apoprotein A-II (Apo A-II) sind die Hauptprotein­komponenten der High Density Lipoproteine (HDL). Sie können aus HDL isoliert und leicht durch verschiedene chromatographische Verfahren getrennt werden (92).

a) Apoprotein A-I

Primärstruktur:

Apo A-I ist eine einzige Polypeptidkette, die nach Brewer (16, 19) aus 243 Aminosäuren und nach Baker (9, 10, 25) aus 245 Aminosäuren besteht. Die von Brewer ermittelte Aminosäuresequenz unterscheidet sich in mehreren Positionen von der von Baker gefundenen. Die Ursache dafür konnte nicht gefunden werden.

Apo A-I (Brewer, Baker) enthält kein Isoleucin, carboxyl- (COOH-) terminale Aminosäure ist Glutamin und amino- (NH₂-) terminale Aminosäure ist Asparaginsäure.

Aminosäuresequenz Apo A-I nach Brewer (16, 19)

NH₂ - Asp-Glu-Pro-Gln-Ser-Pro-Trp-Asp-Arg-Val-Lys-Asp-Leu-Ala-Thr-Val-Tyr-Val-Asp-
20
Val-Leu-Lys-Asp-Ser-Gly-Arg-Asp-Tyr-Val-Ser-Gln-Phe-Gln-Gly-Ser-Ala-Leu-Gly-Lys-
30
Gln-Ieu-Asn-Leu-Lys-Ieu-Ieu-Asp-Asn-Trp-Asp-Ser-Val-Thr-Ser-Thr-Phe-Ser-Lys-Ieu-
50
Arg-Glu-Gln-Ieu-Gly-Pro-Val-Thr-Gln-Glu-Phe-Trp-Asp-Asn-Leu-Glu-Lys-Glu-Thr-Glu-
70
Gly-Ieu-Arg-Gln-Glu-Met-Ser-Lys-Asp-Ieu-Glu-Glu-Val-Lys-Ala-Lys-Val-Gln-Pro-Tyr-
90
Ieu-Asp-Asp-Phe-Gln-Lys-Lys-Trp-Gln-Gln-Gln-Met-Glu-Ieu-Tyr-Arg-Gln-Lys-Val-Glu-
110
Pro-Ieu-Arg-Ala-Glu-Ieu-Gln-Glu-Gly-Ala-Arg-Gln-Lys-Ieu-His-Glu-Leu-Gln-Lys-
130
Leu-Ser-Pro-Leu-Gly-Gln-Gln-Met-Arg-Asp-Arg-Ala-Arg-Ala-His-Val-Asp-Ala-Ieu-Arg-
150
Thr-His-Ieu-Ala-Pro-Tyr-Ser-Asp-Glu-Ieu-Arg-Gln-Arg-Ieu-Ala-Ala-Arg-Leu-Glu-Ala-
170
Ieu-Lys-Glu-Asn-Gly-Gly-Ala-Arg-Leu-Glu-Iyr-His-Ala-Lys-Ala-Thr-Glu-His-Ieu-
190
Ser-Thr-Leu-Ser-Glu-Lys-Ala-Lys-Pro-Ala-Ieu-Glu-Asp-Ieu-Arg-Gln-Gly-Leu-Leu-Pro-
210
Val-Leu-Glu-Ser-Phe-Lys-Val-Ser-Phe-Leu-Ser-Ala-Ieu-Glu-Glu-Tyr-Thr-Lys-Lys-Ieu-
230
Asn-Thr-Gln-COOH

NH₂ - Asp-Glu-Pro-Pro-Gln-Ser-Pro-Trp-Asp-Arg-Val-Lys-Asp-Leu-Ala-Thr-Val-Tyr-Val-Asp-
 10 20
 Val-Leu-Lys-Asp-Ser-Gly-Arg-Asp-Tyr-Val-Ser-Gln-Phe-Gln-Gly-Ser-Ala-Leu-Gly-Lys-
 30 40
 Gln-Ieu-Asn-Leu-Lys-Ieu-Irp-Asp-Asp-Val-Thr-Ser-Thr-Phe-Ser-Iys-Ieu-Arg-Gln-
 50 60
 Glu-Ieu-Gly-Pro-Val-Thr-Glu-Glu-Irp-Phe-Asn-Asp-Ieu-Gln-Glu-Iys-Ieu-Asn-Ieu-Glu-
 70 80
 Iys-Glu-Thr-Gly-Glu-Leu-Arg-Gln-Glu-Met-Ser-Iys-Asp-Ieu-Glu-Glu-Val-Iys-Ala-Iys-
 90 100
 Val-Gln-Pro-Tyr-Ieu-Asp-Asp-Phe-Gln-Lys-Lys-Irp-Gln-Glu-Met-Glu-Ieu-Iyr-Arg-Gln-
 110 120
 Iys-Val-Glu-Pro-Ieu-Arg-Ala-Glu-Ieu-Gln-Glu-Gly-Ala-Arg-Gln-Iys-Ieu-His-Glu-Leu-
 130 140
 Gln-Glu-Lys-Leu-Ser-Pro-Leu-Gly-Glu-Glu-Met-Arg-Asp-Arg-Ala-Arg-Ala-His-Val-Asp-
 150 160
 Ala-Ieu-Arg-Thr-His-Ieu-Ala-Pro-Tyr-Ser-Ser-Asp-Glu-Ieu-Arg-Gln-Arg-Leu-Ala-Arg-
 170 180
 Ieu-Glu-Ala-Ieu-Lys-Glu-Asn-Gly-Ala-Gly-Arg-Ieu-Ala-Glu-Tyr-His-Ala-Iys-Ala-Ihr-
 190 200
 Glu-His-Ieu-Ser-Thr-Ieu-Ser-Glu-Iys-Ala-Iys-Pro-Ala-Ieu-Glu-Asp-Ieu-Arg-Gln-Gly-
 210 220
 Leu-Leu-Pro-Val-Ieu-Glu-Ser-Phe-Lys-Val-Ser-Phe-Ieu-Ser-Ala-Ieu-Glu-Glu-Iyr-Thr-
 230 240

Lys-Leu-Asn-Thr-Gln-COOH
 245

Apo A-I kann mit DEAE Ionenaustauschchromatographie (27, 96) in 2-5 unterschiedlichen Formen fraktioniert werden. Läßt man im Reinigungsverfahren diejenigen Zwischenschritte aus, die eine Aggregation der Apoproteine verursachen (Lysophilisation oder Konzentrierung durch Dialyse), so können die meisten heterogenen Formen von Apo A-I gewonnen werden.

Mit dieser Technik konnten Houser und seine Mitarbeiter regelmäßig die beiden polymorphen Formen Apo A-I-1 und Apo A-I-2 gewinnen.

Wiederholte Ionenaustauschchromatographie von Apo A-I-1 und Rechromatographie von Apo A-I-2 zeigten, daß die eine Form in die andere übergehen kann.

Apo A-I-1 und Apo A-I-2 unterscheiden sich weder in der Zusammensetzung ihrer Aminosäuren, noch in ihrer kovalenten Struktur, noch in ihrem Molekulargewicht und auch nicht in ihren immunologischen Eigenschaften. Die Ursache für den Polymorphismus von Apo A-I konnte noch nicht gefunden werden. Einige aus Housers Forschergruppe sind der Ansicht, daß eine noch nicht identifizierte prosthetische Gruppe den Polymorphismus verursacht, der sich nicht durch die Sequenz der Aminosäuren erklären läßt (56, 57).

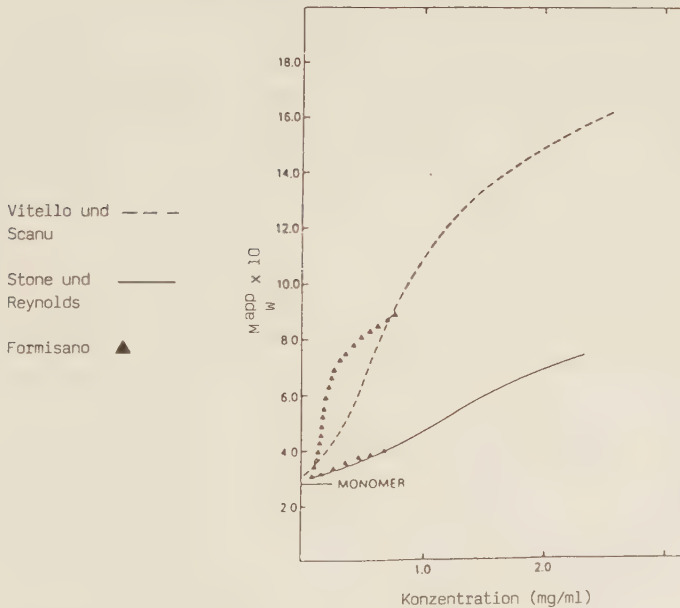
Sekundärstruktur, Tertiärstruktur:

53 % der Peptidkette von Apo A-I liegen in α -helicaler Konformation vor. Dieser Prozentsatz erhöht sich um 15 % auf 58 %, wenn Phospholipide an Apo A-I gebunden werden (97, 155), d. h. die Bindung der Lipide verursacht Veränderungen in der Sekundärstruktur von Apo A-I.

Tall (155) berichtet, daß natives Apo A-I eine leicht gefaltete Tertiärstruktur besitzt mit einem hohen Gehalt an hydrophoben Resten, die nach außen in das wässrige Milieu gerichtet sind.

Assoziation von Apo A-I:

Die Apo A-I Polypeptidketten assoziieren in wässrigem Milieu miteinander und bilden dabei Oligomere (37, 114, 153, 158).



Figur 1: Molekulargewicht der Oligomere in Abhängigkeit von der Proteinkonzentration (Apo A-I Konz.)

Die Werte von Stone und Reynolds (153) decken sich weitgehend mit den Werten von Formisano (37). Dagegen sind die von Vitello und Scanu (159) gefundenen Werte wesentlich höher. Die Ursache für diese Diskrepanz konnte noch nicht gefunden werden. Möglicherweise beruhen diese unterschiedlichen Werte auf einer Aggregatbildung während der Isolation und oder oder auf Unterschieden in den Versuchsbedingungen.

Die Assoziation der Apo A-I Polypeptidketten bewirkt eine Veränderung in der Sekundär- und Tertiärstruktur (37, 114, 153, 159). Demnach kommen Veränderungen in der Sekundärstruktur nicht nur bei der Phospholipid-Protein (Apo A-I) Bindung vor, sondern werden auch durch die Wechselbeziehungen der Apo A-I Polypeptidketten ausgelöst.

Das von Ochsen (80), Schweinen (24, 33, 69), Ratten (64, 83, 154), Lachsen (109) und Affen (15, 28, 29) isolierte Apo A-I Protein wurde untersucht und mit dem von Menschen verglichen. Dabei zeigte sich, daß Apo A-I dieser Species in der Zusammensetzung der Aminosäuren und in ihrem Molekulargewicht (27 000 - 28 000) große Ähnlichkeit mit humanem Apo A-I besitzt. Dies zeigt, daß Apo A-I eine bedeutende strukturelle und möglicherweise auch physiologische Rolle spielt.

Eine wichtige Funktion von Apo A-I ist die Aktivierung der Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (LCAT). Bei der von LCAT katalysierten Reaktion fungiert Apo A-I als Coenzym (34, 147). Möglicherweise dient Apo A-I dabei als Akzeptor für Cholesterol und Cholesterylester während des Abbaus von VLDL.

Apo A-I ist an der Regulation der Membranlipidzusammensetzung beteiligt (70, 148, 149) und für die Aufrechterhaltung der Membranfluidität (71) mit verantwortlich.

b) Apo A-II

Apo A-II ist ein Protein, das aus zwei identischen Polypeptidketten besteht, die über eine Disulfidbrücke an den Cysteinresten in Pos. 6 miteinander verknüpft sind (17, 72, 98, 99, 127, 128). Jede Polypeptidkette enthält 78 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 8 500, so daß sich für das Molekulargewicht von Apo A-II ein Wert von ca. 17 000 ergibt.

Die Polypeptidketten von Apo A-II enthalten kein Histidin, Arginin und Tryptophan. Wie bei Apo A-I sind die Aminosäuren innerhalb der Kette so verteilt, daß keine ausgedehnten hydrophobe oder hydrophile Abschnitte entstehen.

- 23 -

Glu Met

Sekundärstruktur Apo A-II

40 % der Polypeptidketten von Apo A-II liegen in α -helicaler Konformation vor (97). Reduktion der Disulfidbrücke führt zu einer 20 % Verringerung des α -helicalen Anteils und umgekehrt erhöht sich dieser bei einer Reoxidation der Polypeptidketten. Ebenso wie bei Apo A-I beeinflusst die Bindung eines Phospholipids an Apo A-II seine Sekundärstruktur, was sich in einer Erhöhung der α -helicalen Konformation ausdrückt (97).

Aus HDL von Macacus Affen (Rhesus Affen) (28, 29, 129), Ratten (28, 64, 153), Hunden (28, 100), Kaninchen (28) und Kühen (28) wurde Apo A-II isoliert, charakterisiert und mit Apo A-II von Menschen verglichen: Der Cysteinrest an Pos. 6 der Polypeptidkette ist durch einen Serinrest ersetzt. Daher enthält Apo A-II dieser Spezies keine Disulfidbrücke, sondern besteht aus einer einzigen Polypeptidkette.

Nur das Apo A-II der Schimpansen enthält eine Disulfidbrücke, weist also eine ähnliche Struktur wie humanes Apo A-II auf (15, 130).

Diese Erkenntnisse zeigen, daß die Disulfidbrücke nicht entscheidend für die Lipid-Carrier Rolle von Apo A-II ist.

Die physiologische Funktion von Apo A-II ist noch nicht geklärt. Möglicherweise reduziert Apo A-II die durch Apo A-I ausgelöste Aktivierung des Enzyms Lecithin-Cholesterol-Acyl-Transferase (LCAT) (34, 147).

Quartärstruktur Apo A-II

Im Gegensatz zu Apo A-I sind die molekularen Eigenschaften von Apo A-II weitgehend geklärt (38, 114, 115, 152, 153, 158, 159).

Apo A-II assoziieren in wässrigem Milieu miteinander und bilden Oligomere. Aufgrund des ermittelten Molekulargewichts der Oligomere nimmt man an, daß die Assoziationsform von Apo A-II ein Dimer mit einem Molekulargewicht von ca. 34 800 ist. Die zwischen den Protomeren auftretenden Bindungen sind hydrophober Natur. Daher muß die Bindung von hydrophoben Liganden (z. B. von Lipiden) an Apo A-II als ein Konkurrenzkampf zwischen Ligand-Ligand-, Ligand-Protein- und Protein-Protein-Bindungen gesehen werden (4).

Ebenso wie die Bindung von Phospholipiden an Apo A-II wirkt sich auch die Bildung der Oligomere auf die Sekundär- und Tertiärstruktur aus. Die Quartärstruktur von Apo A-II wird ferner durch die Proteinkonzentration, den pH-Wert und die Zusammensetzung des Milieus und seiner Temperatur beeinflusst: Die Anwesenheit von Phosphat und Temperaturen von 30° C fördern die Bildung von Oligomeren, während die Anwesenheit von GdmCl, Temperaturen über 30° C und ein pH-Wert größer als 9 eine Dissoziation der Oligomere bewirken.

Die Bindung der A Apoproteine (Apo A-I und Apo A-II) an Phospholipide und andere Detergentien war Gegenstand zahlreicher Studien (4, 13, 38, 39, 73, 88, 97, 106, 120, 131, 151).

Beide, Apo A-I und Apo A-II binden Phosphatidylcholin und bilden Phospholipidkomplexe. Diese Komplexe werden aus HDL ($d: 1,063-1,21$) isoliert, bestehen zu 40 Gew. % aus Protein und können Cholesterylester aufnehmen. Damit ein stabiler Phospholipid-Protein Komplex entsteht, muß die Lipid-Protein-Bindung erfolgreich gegen die Protein-Protein-Bindungen von Apo A-I und Apo A-II konkurrieren.

Bringt man Apo A-II zunächst zu Lecithin oder Sphingomyelin, und behandelt diese Mischung anschließend mit Ultraschall, so können 79-90 % von Apo A-II im Bereich der Dichte von HDL ($d: 1,063-1,21$) wieder isoliert werden. Im Gegensatz dazu können unter gleichen Bedingungen nur ca. 10 % von Apo A-I zurückgewonnen werden (4, 74). Dies zeigt, daß Apo A-II wesentlich größere Mengen an Phospholipiden bindet als Apo A-I. Assmann und Brewer sind der Ansicht, daß Apo A-I nur in der Abwesenheit von Apo A-II geringe Mengen Phospholipide bindet (4). Andere Wissenschaftler (13, 73, 96) vertreten dagegen die Meinung, daß die Phospholipid-Bindungsrate von Apo A-I unabhängig von der Anwesenheit von Apo A-II und niedriger als die von Apo A-II ist.

2.1.2 Die C Apoproteine

Die C Apoproteine sind eine Gruppe von niedermolekularen Proteinen, die in den High Density Lipoproteinen zu einem geringen Prozentsatz (5 %) enthalten sind.

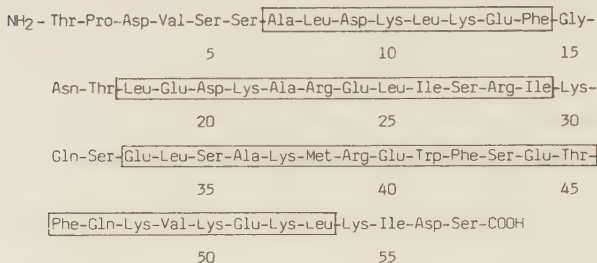
Beim Menschen gehören zu den C Apoproteinen die drei verschiedenen Proteine Apo C-I, Apo C-II und Apo C-III.

a) Apo C-I

Apo C-I ist eine Polypeptidkette, die aus 57 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von 6 631 aufweist (75, 143).

Wie bei Apo A-I und Apo A-II sind auch in Apo C-I die Aminosäuren in der Kette so angeordnet, daß keine polare und apolare Kettenabschnitte entstehen können.

Aminosäuresequenz von Apo C-I nach Jackson (75)



Die eingerahmten Aminosäuren zeigen diejenigen Kettenabschnitte, die in α -helicaler Konformation vorliegen.

Die physiologische Funktion von Apo C-I ist noch relativ unklar: Ganesan (45, 46) berichtet über die Anwesenheit einer Lipoprotein Lipase im Organismus, die spezifisch durch Apo C-I aktiviert wird. Auf eine mögliche Aktivierung der LCAT durch Apo C-I wird von Jackson (68) hingewiesen.

Ebenso wie Apo A-I und Apo A-II assoziieren Apo C-I Protomere zu Oligomeren (114). Die Sekundärstruktur wird dadurch ebenso beeinflusst, wie durch die Bindung von Phospholipiden an Apo C-I: Der α -helicale Anteil der Polypeptidkette erhöht sich.

b) Apo C-II

Apo C-II ist eine Polypeptidkette, die aus 78 Aminosäuren besteht und ein Molekulargewicht von 8 837 hat (76).

Aminosäuresequenz von Apo C-II nach Jackson (76)

Thr-Glu-Gln-Pro-Gln-Gln-Asp-Glu-Met-Pro-Ser-Pro-Thr-Phe-Leu-	5	10	15
Thr-Glu-Val-Lys-Glu-Trp-Leu-Ser-Ser-Tyr-Gln-Ser-Ala-Lys-Thr-	20	25	30
Ala-Ala-Gln-Asn-Leu-Tyr-Glu-Lys-Thr-Tyr-Leu-Pro-Ala-Val-Asp-	35	40	45
Glu-Lys-Leu-Arg-Asp-Leu-Tyr-Ser-Lys-Ser-Thr-Ala-Ala-Met-Ser-	50	55	60
Thr-Tyr-Thr-Gly-Ile-Phe-Thr-Asp-Gln-Val-Leu-Ser-Val-Leu-Lys-	65	70	75
Gly-Glu-Glu	78		

Sekundärstruktur

Innerhalb der ersten zwölf Aminosäuren der Polypeptidkette sind drei der vier Prolinreste zu finden. Diese "helix-brechende" Aminosäure verhindert in diesem Teil der Polypeptidkette eine α -helicale Konformation. Außer am vierten Prolinrest in Pos. 42 nimmt das Apoprotein C-II in den verbleibenden Kettenabschnitten eine α -helicale Konformation ein.

Apo C-II aktiviert die Lipoprotein Lipase von Menschen, Ratten und Ochsen (14, 61, 62, 88). Kinnunen (82) konnte feststellen, daß im Bereich der Aminosäuren 50-78 kein Phospholipid gebunden wird. Daher ist er der Ansicht, daß die Aminosäuren 1-49 der Bindung der Phospholipide dient, und die Aminosäuren 50-78 für die Aktivierung der Lipoprotein Lipase verantwortlich sind.

c) Apo C-III

Apo C-III ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 8 767 (18). Seine Polypeptidkette besteht aus 79 Aminosäuren, die wie bei Apo A-I, Apo A-II und Apo C-I so verteilt sind, daß innerhalb der Peptidkette keine ausgeprägten hydrophobe und hydrophile Bereiche entstehen. Die prosthetische Gruppe, ein Kohlenhydratrest, ist an Threonin in Pos. 74 der Aminosäurenkette O-glykosidisch gebunden.

Aminosäuresequenz von Apo C-III nach Brewer (18)

NH ₂ - Ser-Glu-Ala-Glu-Asp-Ala-Ser-Leu-Leu-Ser-Phe-Met-Gln-Gly-Tyr-		
	5	10 15
Met-Lys-His-Ala-Thr-Lys-Thr-Ala-Lys-Asp-Ala-Leu-Ser-Ser-Val-		
	20	25 30
Gln-Ser-Gln-Gln-Val-Ala-Ala-Gln-Gln-Arg-Gly-Trp-Val-Thr-Asp-		
	35	40 45
Gly-Phe-Ser-Ser-Leu-Lys-Asp-Tyr-Trp-Ser-Thr-Val-Lys-Asp-Lys-		
	50	55 60
Phe-Ser-Glu-Phe-Trp-Asp-Leu-Asp-Pro-Glu-Val-Arg-Pro-Thr-Ser-		
	65	70 75
Ala-Val-Ala-Ala-COOH		
	79	

Der Kohlenhydratteil (CHO) besteht aus: 1 mol Galaktose, 1 mol Galaktosamin und 0-2 mol Sialinsäure pro mol Polypeptid.

Der unterschiedliche Gehalt an Sialinsäure verursacht das Auftreten der drei polymorphen Formen Apo C-III-0, Apo C-III-1 und Apo C-III-2, die sich aufgrund ihrer unterschiedlicher isoelektrischer Punkte mit Hilfe der Elektrofocussierung trennen lassen.

Die physiologische Funktion von Apo C-III ist noch nicht endgültig geklärt: Brown und Baginsky (20) konnten zeigen, daß Apo C-III die Lipoprotein Lipase bei einer Substratkonzentration größer als 2 % inhibiert. Diese Hemmung kann durch die Aktivierung der Lipoprotein Lipase durch Apo C-II nicht aufgefangen werden. Kraus (86) dagegen konnte keine spezifisch durch Apo C-III hervorgerufene Hemmung der Lipoprotein Lipase feststellen.

Die C Apoproteine bilden mit Phosphatidylcholin, Sphingomyelin und Lysolecithin Protein-Lipid Komplexe (40, 65, 77, 106, 107).

Sie spielen vor allem im Metabolismus der Triglycerid reichen Lipoproteine eine bedeutende Rolle (vgl. physiologische Funktion von Apo C-I, Apo C-II und Apo C-III).

Alle drei C Apoproteine hemmen teilweise die Hydrolyse der Triglyceride (Synthese der Triglyceride), wenn diese im Überschuß vorliegen.

2.1.3 Apo D, Apo A-III

Apo D (101), das auch als Thin-Line Protein (1) bezeichnet wird, kann nur aus HDL₃ isoliert werden.

Apo D ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 22 700 (101). In der Polypeptidkette von Apo D sind alle Aminosäuren einschließlich Tryptophan und Cystein enthalten. Die Sequenz der Aminosäuren ist noch nicht restlos geklärt. Serin ist die COOH-terminale Aminosäure, die wie die NH₂-terminale Aminosäure blockiert ist. Apo D besteht zu 18 % aus Glucosamin (prosthetische Gruppe). Mit Lipiden bildet Apo D einen eigenen Lipoprotein Partikel (102). Die physiologische Funktion von Apo D ist unbekannt.

Kostner (84) konnte ein weiteres Apoprotein isolieren, das er zunächst ebenfalls als Thin-Line Protein bezeichnete, es aber später Apo A-III nannte, weil es wie Apo A-I und Apo A-II in allen HDL Fraktionen vertreten ist.

Im Gegensatz zu Apo D enthält Apo A-III kein Cystein. Die physiologische Bedeutung von Apo A-III besteht in der Aktivierung der LCAT (85).

2.1.4 Apo E

Anzahl, Zusammensetzung und Sequenz der Aminosäuren von Apo E, das auch als Arginin rich Protein bezeichnet wird, sind noch nicht restlos geklärt (41, 42, 63, 137, 140, 141, 142, 143). Für das Molekulargewicht von Apo E wurden Werte von 33 000 (137) und 39 000 (143) ermittelt. Die Polypeptidkette besteht zu ca. 10 % aus Arginin, die NH₂-terminale Aminosäure ist Lysin und die COOH-terminale Sequenz ist Leu-Ser-Ala. Der größte Teil der Kette liegt in α -helicaler Konformation vor (141).

Durch Ionenaustauschchromatographie (137) oder Elektrofocussierung (158) können drei verschiedene Formen von Apo E (Apo E-I, IP 5,5, Apo E-II, IP 5,6, Apo E-III, IP 5,75) gewonnen werden. Die Unterschiede in Struktur und Zusammensetzung dieser polymorphen Formen konnten noch nicht gefunden werden.

2.1.5 Apo F

Erst vor kurzer Zeit konnte ein weiteres Apoprotein, Apo F, aus HDL isoliert werden (113). Apo F bildet mit Lipiden einen eigenen Komplex, der sich von den in HDL vorhandenen Lipid-Protein Komplexen unterscheidet. Das Molekulargewicht von Apo F ist 26 000 - 30 000. Komposition, Metabolismus und physiologische Funktion von Apo F müssen noch erforscht werden.

B Strukturelle Organisation der High Density Lipoproteine Moleküle

1. Allgemeine Vorstellung vom Bau des HDL-Moleküls

Die Anordnung und Lokalisation der im HDL Molekül vertretenen Lipide und Apoproteine war Gegenstand zahlreicher Studien. Mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse und NMR-Studien konnten wichtige Informationen über den Bau des HDL-Moleküls gewonnen werden:

Nach der Röntgenstrukturanalyse (6, 68, 90, 91, 108, 114, 132, 133, 139) handelt es sich beim HDL-Molekül um einen kugelförmigen mizellaren Partikel mit einem Kern, der einen Radius von $40 \pm 2 \text{ \AA}$ und eine Elektronendichte von $0,312 \text{ e/\AA}^3$ aufweist, und eine diesen Kern umgebende Außenschale mit einem Radius von 11-14 $\text{\AA}$ und einer Elektronendichte von $0,386 \text{ e/\AA}^3$, ein Wert, der etwa dem von hydratisierten Phospholipiden und Proteinen entspricht.

Da die polare Kopfgruppe eines Phospholipids ungefähr 11 $\text{\AA}$ groß ist (117), nimmt man an, daß sich diese in der 11-14 $\text{\AA}$ dicken Außenschale des HDL-Moleküls befinden.

^{13}C -NMR Studien zeigen, daß praktisch alle polaren Kopfgruppen der Phospholipide in HDL reaktiv sind und eine uneingeschränkte Bewegungsfreiheit besitzen, was für eine periphere Lokalisation der Phospholipide spricht (7, 151, 152). Auch die Ergebnisse der ^{31}P -NMR Messungen zeigen, daß die Phospholipide in der Außenschale des HDL-Moleküls zu finden sind.

Einen weiteren Anhaltspunkt für die Lokalisation der Phospholipide in der Außenschale des HDL-Moleküls ist die Wirkung lipolytischer Enzyme auf die Phospholipide: So kann die Phosphatase mehr als 90 % der Phospholipide in HDL hydrolysieren (3, 21).

Auch die Apoproteine scheinen in der Außenschale des HDL-Moleküls lokalisiert zu sein. Diese Annahme stützt sich auf die Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse und auf die Beobachtungen, daß mehr als 90 % der freien Aminogruppen der Apoproteine durch Behandlung mit Bernsteinsäureanhydrid azyliert werden (134), und daß die Apoproteine des HDL-Moleküls unter dem Einfluß von Trypsin gespalten werden (58, 21). Auch die Crosslinking Experimente weisen auf eine periphere Lokalisation der Apoproteine hin.

Gestützt auf die bis heute gewonnenen Informationen über die HDL-Moleküle, ihre Zusammensetzung, chemische und molekulare Eigenschaften der Lipid und Protein Konstituenten ergibt sich für das HDL-Molekül folgendes Bild:

HDL sind kugelförmige mizellare Partikel. Proteine und polare Lipide [Phospholipide und Cholesterol (hohe Elektronendichte)] befinden sich in der polaren Außenschale des Partikels. Die nicht polaren Lipide [Cholesterylester und Triglyceride (niedrige Elektronendichte)] sind im hydrophoben Kern des Partikels lokalisiert.

Diese Annahme stellt die Basis für die folgenden Strukturmodelle von HDL dar.

2. Modell nach Segrest und Jackson

Segrest (136) und Jackson (78) stellen ein Modell des HDL-Moleküls vor, das sich auf die Theorie der amphiphatischen α -helicalen Konformation der Apoproteine stützt (68, 114, 133).

Für den Phospholipid-Protein Bindungsmechanismus im HDL-Molekül ist nach Segrest die α -helicale Konformation der Apoproteine entscheidend. Dabei ist nicht die Präexistenz von α -helicalen Segmenten im Apoprotein wesentlich für die Lipid-Protein Komplexbildung, sondern die Fähigkeit der Apoproteine, an einer Lipid-Wasser Grenze amphiphatische α -helicale Segmente zu bilden. Diese Annahme führt er auf die Beobachtung zurück, daß die Apo A Proteine einen deutlichen Anstieg ihrer α -helicalen Konformation zeigen, wenn sie an Phospholipide gebunden werden, und daß diese Apoproteine in der Abwesenheit von Phospholipiden nur sehr geringe Mengen Neutrallipide binden. Daher stellen diese α -helicalen Segmente in Apo A und Apo C Segrests Ansicht nach die Bindungsorte für die Phospholipide dar. Da die positiv und negativ geladenen (polaren) Aminosäuren auf der einen Seite der Helix lokalisiert sind, und sich die nicht geladenen (apolaren) Aminosäuren auf der gegenüberliegenden Seite befinden, kann das Apoprotein sowohl mit den hydrophoben Lipiden als auch mit dem außen gelegenen wässrigen Milieu reagieren.

Im Modell von Segrest und Jackson verlaufen die α -helicalen Segmente des Apoproteins parallel zur Oberfläche des HDL-Moleküls und senkrecht zur Längsachse der radial orientierten apolaren Fettsäureketten der Phospholipide.

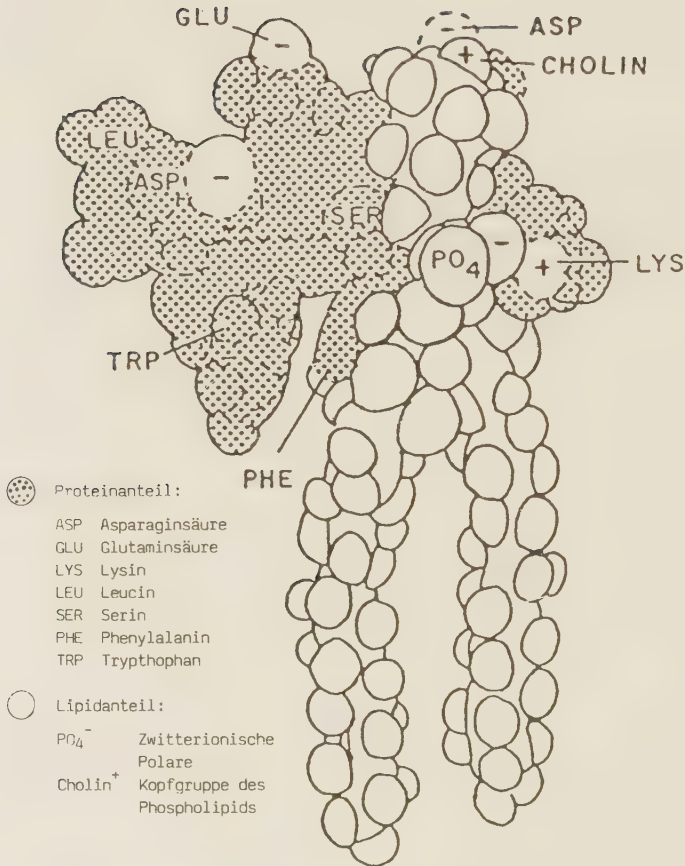
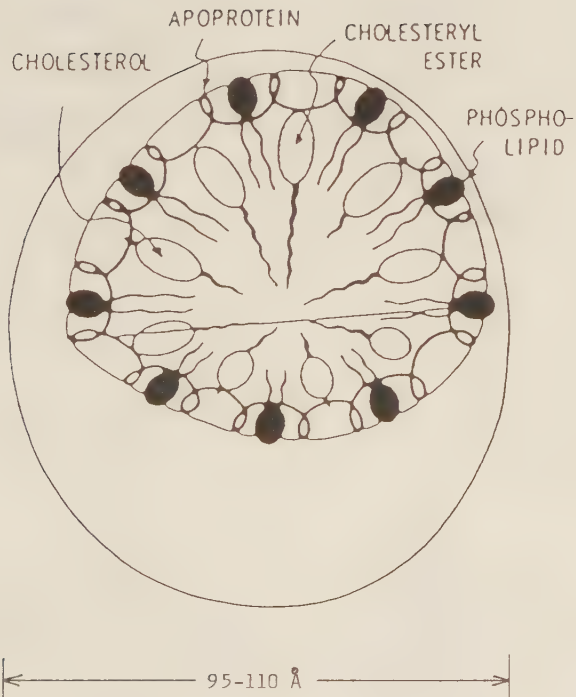


Figure 2: Schematische Darstellung der Bindung zwischen den amphipathischen helicalen Segmenten mit der zwitterionischen polaren Kopfgruppe eines Phospholipids (Phosphatidylcholin) nach Segrest, 1974 (136)

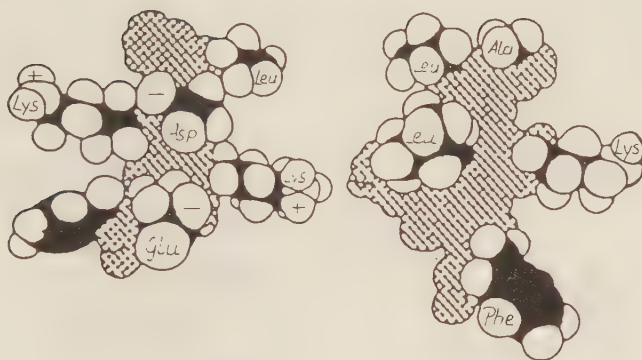


Figur 3: Schematische Darstellung des HDL-Moleküls
nach Jackson, 1975 (78)

Aufgrund dieser Anordnung kann die nicht polare Seite des amphipatischen Helixsegments des Apoproteins mit den Kohlenstoffatomen 2-4 der Fettsäurekette des Phospholipids reagieren. Die positiv und negativ geladenen Aminosäuren auf der polaren Seite der Helix gehen mit der zwitterionischen polaren Kopfgruppe des Phospholipids eine Ionenbildung ein. Dabei sind die positiv und negativ geladenen Aminosäuren auf der polaren Seite der amphipatischen Helix topographisch so angeordnet, daß es zu einer maximalen Ionenreaktion mit dem zwitterionischen polaren Anteil des Phospholipids kommt: Glutaminsäure und Asparaginsäure sind im Zentrum der polaren Seite lokalisiert. Die positiv geladenen Aminosäuren Lysin und Arginin ragen vom seitlichen Rand des α -helicalen Segments in den Raum zwischen polarer und apolarer Seite der Helix. Dadurch treten sowohl Ionenbindungen zwischen dem positiv geladenem Cholinrest des Phospholipids und den negativ geladenen Seitenketten der Glutamin- und Asparaginsäure als auch zwischen dem negativ geladenen Phosphatrest des Phospholipids und den positiv geladenen Aminosäuren Lysin und Arginin auf.

Die Proteinmoleküle in diesem Modell nehmen nur diese α -helicale Konformation ein. Protein-Protein Bindungen zwischen Apo A und Apo C kommen nicht vor. Daher gibt es auch keine Tertiär- oder Quartärstruktur der Apoproteine.

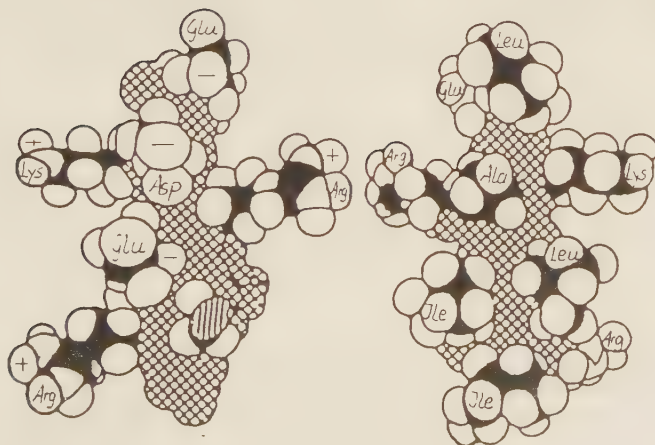
Kettenabschnitt 7-14



polare Seite

apolare Seite

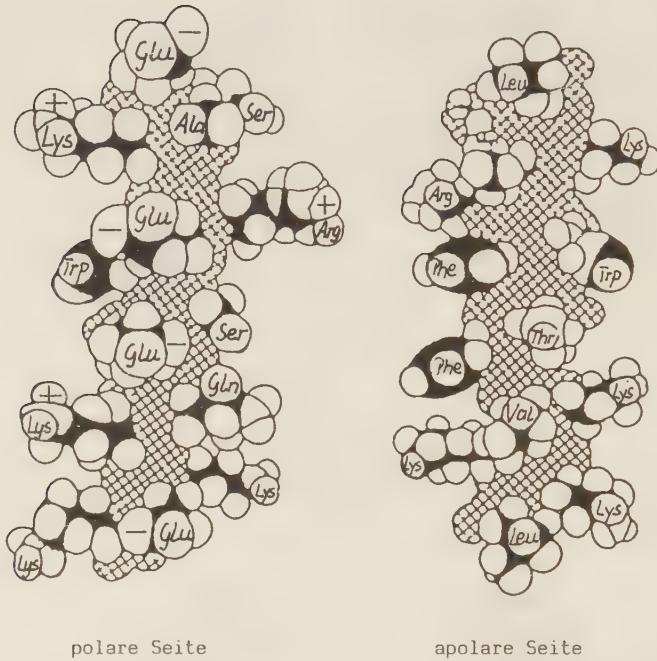
Kettenabschnitt 18-29



polare Seite

apolare Seite

Kettenabschnitt 33-53



Figur 4: Raummodelle der amphipathischen helicalen Segmente von Apo C-I

Jedes helicale Segment von Apo C-I ist so dargestellt, daß die Achse der Helix parallel zur Papierebene verläuft und das NH₂-terminale Ende nach oben zeigt.

Genaue Beschreibung der amphipathischen α -Helix im Text.

Da eine Ionenbindung zwischen der polaren Kopfgruppe der Phospholipide und den Apoproteinen die Reaktivität der Phospholipide einschränkt und sich auch die Mobilität der Cholinreste durch Ionenbindungen verringert, prüften Stoffel (151, 152) und Assmann (5) die Mobilität der polaren zwitterionischen Kopfgruppen der Phospholipide in Liposomen, die aus Cholesterol-Phosphatidylcholin und aus Cholesterol-Sphingomyelin zusammengesetzt waren, und in "rekombinierten" Lipoprotein Partikeln mit der NMR-Spektroskopie.

Stoffel bestimmte die Elektronengitter Relaxationszeit von Phosphatidylcholin und Sphingomyelin, die an der quartären Ammoniumgruppe $[N(CH_3)_3^+]$ des Cholinrests mit ^{13}C markiert waren. Für die Cholinmethylgruppe des Cholesterol-Phosphatidylcholins betrug die Relaxationszeit 430 msec, und für die Cholinmethylgruppe des Cholesterol-Sphingomyelins wurden 424 msec gemessen. Kombiniert man diese Lipide mit den HDL-Apoproteinen, so verlängert sich die Elektronen-Gitter Relaxationszeit um 14 %. Nach Segrests Ansicht muß sich jedoch die Relaxationszeit verkürzen, wenn zwischen der polaren Kopfgruppe der Phospholipide und den Apoproteinen eine Ionenbindung vorliegt.

Diese Meßergebnisse weisen auf einen hohen molekularen Freiheitsgrad der $N(CH_3)_3^+$ -Gruppen in den Liposomen und den "rekombinierten" Lipoproteinkomplexen hin. Ferner zeigen sie, daß die Cholinreste im HDL-Molekül nicht immobilisiert sind.

Auch Finer (135) fand, daß die $N(CH_3)_3^+$ -Gruppen in HDL₃ von Schweinen sehr mobil waren. Zum gleichen Ergebnis kam Andrews (2), als er Apo A-I - Phosphatidylcholin-Komplexe rekonstruierte.

Einen weiteren Anhaltspunkt für die Art der Phospholipid-Protein Bindung erhielt Stoffel, als er Apo-HDL zu Liposomen aus Phosphatidylcholin brachte, das an C-14 mit Linolsäure markiert war. Die Elektronen-Gitter Relaxationszeit verkürzte sich um 37 %. Zu einer 40 % Verkürzung der Relaxationszeit kam es, als er HDL Apoprotein zu Sphingomyelin brachte, das an C-11 mit Ölsäure markiert war. Diese Ergebnisse waren für ihn ein weiterer Beweis, daß der hydrophobe Teil der Fettsäurekette der Phospholipide mit den Apoproteinen reagiert.

Darüber hinaus machte Stoffel die Beobachtung, daß Apo A-I bevorzugt mit Phosphatidylcholin und Apo A-II bevorzugt mit Sphingomyelin reagiert. Daher ist seiner Meinung nach die Verteilung und Anordnung dieser Phospholipide im HDL-Molekül nicht zufällig.

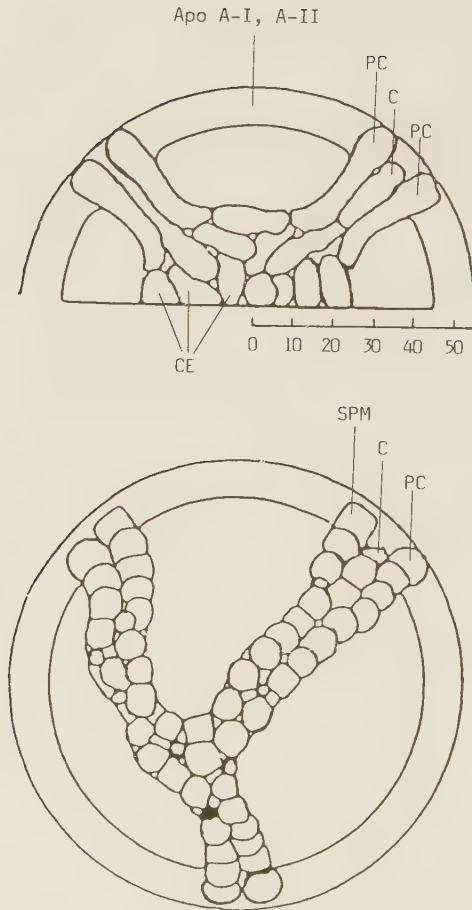
Resultat dieser Studien ist, daß es zwischen der zwitterionischen polaren Kopfgruppe der Phospholipide und den sauren und basischen Aminosäuren auf der polaren Seite der amphipatischen α -Helix der Apoproteine keine Ionenbindungen gibt. Stoffel, Assmann und Brewer sind vielmehr der Ansicht, daß die Phospholipid-Protein Bindung primär hydrophober Natur ist. Dabei ist diese hydrophobe Bindung relativ unabhängig vom Charakter der polaren Kopfgruppe des Phospholipids. Da die hydrophobe Bindung unspezifisch und ungerichtet ist, hält Andrews sie sogar für relativ unabhängig von der exakten Zusammensetzung der Apoproteine.

3. Modell nach Stoffel

Stoffel brachte diese Erkenntnisse in sein HDL-Modellmolekül ein:

Der Steroidanteil der Cholesterylester befindet sich im Inneren des HDL-Moleküls. Die polaren Kopfgruppen der Phospholipide und des freien Cholesterols bilden zusammen eine Schicht. Diese Schicht nimmt die eine Hälfte der HDL Außenschicht ein. Die andere Hälfte der Außenschicht wird von den Apoproteinen gebildet.

Stabilisierende Kraft zwischen dem Phospholipid und dem Apoprotein in Stoffels HDL-Molekül ist eine hydrophobe Bindung. Ionenbindungen zwischen der zwitterionischen polaren Kopfgruppe der Phospholipide und den positiv und negativ geladenen Aminosäuren der Apoproteine kommen nicht vor.



Figur 5: Schematische Darstellung des HDL-Moleküls nach Stoffel (133, 151, 152)

C	freies Cholesterol
CE	Cholesterylester
PC	Phosphatidylcholin
SPM	Sphingomyelin

4. Modell nach Assmann und Brewer

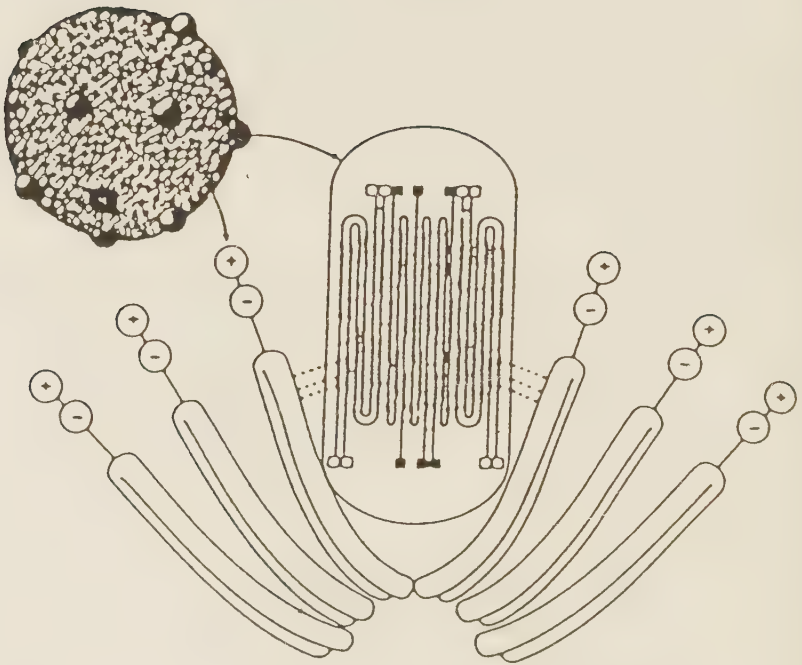
Assmann und Brewer stellen ein Modell des HDL-Moleküls vor, das sich auf die Ergebnisse der NMR-Studien und auf die Theorie der amphiphatischen α -helicalen Konformation der Apoproteine stützt:

Im Gegensatz zum Modell von Segrest und Jackson, in dem die α -helicalen Segmente der Apoproteine senkrecht zur Längsachse der Fettsäurekette der Phospholipide verlaufen, sind im Modell von Assmann und Brewer die Längsachsen der apolaren Fettsäureketten parallel zu den α -helicalen Segmenten der Polypeptidketten und senkrecht zur Oberfläche des HDL-Moleküls angeordnet. Sie vergleichen in ihrem Modell das Apoprotein mit einem "Eisberg", der in einen "Lipidsee" taucht.

Diese parallele Anordnung der Apoproteine zu den Fettsäureketten der Phospholipide verhindert die Bildung von Ionenbindungen zwischen der zwitterionischen polaren Kopfgruppe der Phospholipide und den amphiphatischen Segmenten des Apoproteins. Nach Assmanns und Brewers Ansicht handelt es sich um hydrophobe Bindungen zwischen den Phospholipiden und den Apoproteinen.

Dagegen begünstigt die parallele Anordnung im Modell von Assmann und Brewer die Entstehung von Protein-Protein Bindungen zwischen den α -helicalen Segmenten von Apo A-I und Apo A-II. Die zwischen Apo A-I und Apo A-II auftretenden elektro-statischen Anziehungskräften halten sie entscheidend für die molekulare Organisation der Apoproteine innerhalb des HDL-Moleküls. Diese Protein-Proteinbindungen führen zur Tertiär- und Quartärstruktur der Apoproteine. Die Konsequenz

daraus ist die Ausdehnung der Apoproteine in den neutralen Lipidkern des HDL-Moleküls. Messungen der Röntgenstrahlenbeugung zeigen jedoch, daß sich die Apoproteine nicht im hydrophoben Kern, sondern in der 10-14 Å dicken Außenschicht des HDL-Moleküls befinden.



Figur 6: Schematische Darstellung eines HDL-Moleküls nach Assmann und Brewer (4, 133)

5. Modell nach Shen

Shen (138) entwickelte ein Modell, das für alle humanen Lipoproteine anwendbar ist.

Dieses Modell basiert auf Analysen der Zusammensetzung, auf Kenntnissen über das molekulare Volumen jedes HDL-Konstituenten und auf Kenntnissen über die Flächeninhalte der Konstituenten.

Die entsprechenden Daten sind den Tabellen 5, 6 und 7 zu entnehmen.

Tabelle 5: Eigenschaften von HDL₃ (133)

$S_{20,w}^0 (S)$	4.65
$D_{20,w}^0 (cm^2 sec^{-1})$	3.93×10^{-7}
Molekulargewicht $\times 10^{-3}$	1.77 ± 0.09
Dichte (g/cm^3)	1.153
$v^{-2} (ml/g)$	0.867
Durchmesser (nm)Ultraschall	7.9 ± 0.3
Durchmesser (nm)Elektronenmikroskop	8.9 ± 0.8
$r_{1.20}^0$	1.56 ± 0.11
f/f_0	1.126
Proteine	55.4 %
Phospholipide	23.1 %
freies Cholesterol	2.8 %
Cholesterylester	17.7 %
Triglyceride	2.0 %

Tabelle 6: Anzahl der Lipidmoleküle/Molekül HDL-Lipoprotein
(133)

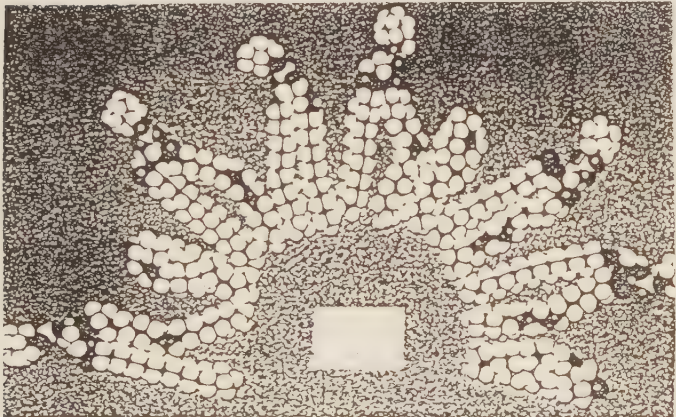
Polare Lipide :	Phosphatidylcholin	38
	Sphingomyelin	5
	Lysophosphatide	4
	Phosphatidyläthanolamin	1
	Phosphatidylinosit	1
Apolare Lipide:	freies Cholesterol	13
	Cholesterylester	32
	Triglyceride	8

Tabelle 7: Molekulare Parameter von HDL₃

Molekulares Volumen	Cholesterylester	1090 Å ³
	Triglyceride	1600 Å ³
	Phospholipide	1253 Å ³
Flächenmaß (außen)	Phospholipide	62.7 Å ²
	Aminosäuren	15.6 Å ²
Flächenmaß (innen)	Phospholipide	68.5 Å ²
	freies Cholesterol	39.1 Å ²

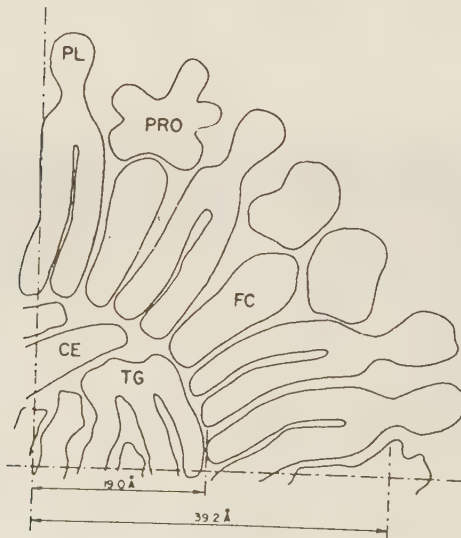
HDL₃-Modell

Das HDL₃-Modell ist ein kugelförmiger oder halbkugeliger Partikel, der einen kugelförmigen Flüssigkeitskern hat, welcher aus Cholesterylester und Triglyceriden besteht und einen Radius von $19 \text{ \AA}$ aufweist. Diesen Kern umgibt eine $22\text{-}22 \text{ \AA}$ dicke Schicht, die sich aus Phospholipiden, freiem Cholesterol und Proteinen zusammensetzt.



Figur 7: Radiale Anordnung von Phospholipiden und freiem Cholesterol um einen kugelförmigen Kern in einem Raummodell nach Shen (138)

Die hydrophoben Enden des Cholesterols und der Phospholipide grenzen dicht aneinanderliegend an die Oberfläche des Kerns an. Mit zunehmendem Radius werden die Abstände der Phospholipide und des Cholesterols zueinander immer größer, so daß in der Außenschicht keilförmige Spalten entstehen. Diese werden von den Proteinen ausgefüllt.



Figur 8: Schematische Darstellung eines HDL-Molekül-Modells nach Shen (138)

PRO	Protein
PL	Phospholipid
FC	Freies Cholesterol
CE	Cholesterylester
TG	Triglyceride

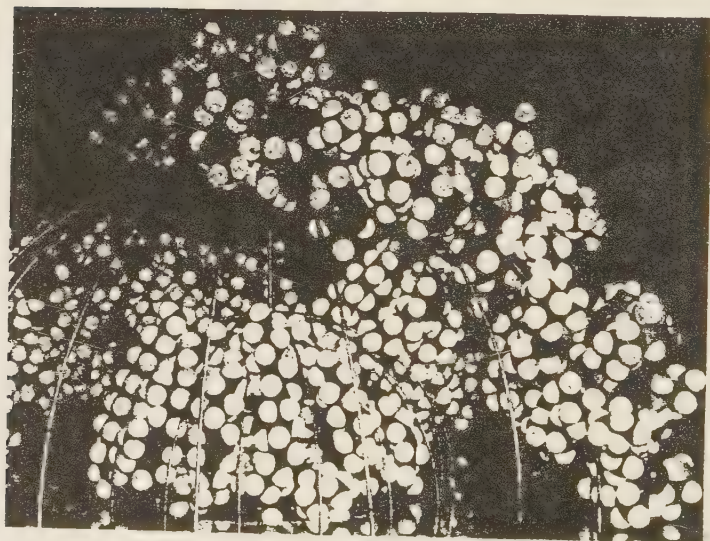
Im Modell nach Shen gehen die Apoproteine und die polaren Kopfgruppen der Phospholipide keine Bindung miteinander ein. Sie konkurrieren jedoch um einen Platz im Lipoprotein.

Die stabilisierende Kraft in diesem Modell eines HDL-Moleküls ist eine hydrophobe Bindung zwischen dem Kern und der Innenseite der Schicht, die den Kern umgibt.

Über die Organisation der Apoproteine in der Außenschicht macht Shen keine Angaben.

6. Modell nach Edelstein

Edelstein (30) übernimmt in seinem Modell Shens Vorstellungen von der Lokalisation und Anordnung der Lipide im Kern und in der Außenschale. Er macht jedoch auch Angaben über die Anordnung der Apoproteine in der Außenschicht des HDL-Moleküls.



Figur 10: Partielle Darstellung von HDL₃ nach Edelstein (30)

Die wesentlichen Merkmale seines Moleküls:

1. An der Oberfläche des Moleküls liegen die polaren Kopfgruppen der Phospholipide und der Apoproteine dicht aneinander.
2. Die Verteilung der radial um den Kern angeordneten Phospholipide in der Außenschale ist rein zufällig, unterliegt also keiner Gesetzmäßigkeit. Bei dieser zufälligen Verteilung gehen die Phospholipide entweder untereinander oder mit den Apoproteinen Bindungen ein.
3. Die polaren Kopfgruppen der Cholesterolemoleküle sind im Idealfall so angeordnet, daß ihre Alkoholgruppen durch die α -helicalen Segmente der Apoproteine vom Lösungsmittel abgeschirmt werden.
4. Im Idealfall füllen die Apoproteine in α -helicaler Konformation die durch die radiale Anordnung der Phospholipide bedingten keilförmigen Spalten in der Außenschicht aus.
5. Die zufällige Verteilung der polaren Kopfgruppen begünstigt nicht die Ausbildung einer speziellen Tertiär- oder Quartärstruktur der Apoproteine.

Abschließend muß noch einmal betont werden, daß es sich bei den vorgestellten HDL-Molekülen nur um theoretische Modelle handelt. Da es mit den heute zur Verfügung stehenden Techniken nicht möglich ist, die exakte Orientierung der Polypeptidketten der verschiedenen Apoproteine zu ermitteln und Ort und Natur der Lipid-Protein-Bindung eindeutig festzustellen, müssen neue Verfahren entwickelt werden, um die tatsächliche Struktur des HDL-Moleküls aufklären zu können. Erst die Ergebnisse weiterer Experimente und Forschungen werden zeigen, ob sich eines dieser HDL-Molekül-Modelle als richtig erweist.

Bis zur endgültigen Klärung der Molekül-Struktur bleibt ebenfalls abzuwarten, ob sich die Rolle der High Density Lipoproteine und ihre Bedeutung für die Entstehung von arteriosklerotischen Erkrankungen durch ihren Molekülbau erklären läßt.

C Die Funktion der High Density Lipoproteine

Ein wesentliches Merkmal der Arteriosklerose ist die Akkumulation und fokale Deponierung von Lipiden, vor allem von freiem Cholesterol und Cholesterylethern in der Intima-Media-Schicht der Arterienwände (119, 150).

Dieses Cholesterol stammt vermutlich zum größten Teil aus den Low Density Lipoproteinen, die von den Zellen der Arterienwände aufgenommen werden (150). Rezeptoren mit hoher Affinität für LDL an den Zellmembranen regulieren die Aufnahme rate und damit den Cholesterolgehalt der Zellen primär, jedoch nicht ausschließlich. Die Anzahl dieser Rezeptoren richtet sich nach dem Cholesterolbedarf der Zellen, d. h. Zellen mit hohem Cholesterolbedarf maximieren die Anzahl ihrer Rezeptoren, und Zellen mit niedrigem Bedarf unterdrücken die Ausbildung von Rezeptoren.

Nach Aufnahme der Low Density Lipoproteine in die Zellen der Arterienwände werden die Apoproteine abgebaut, wodurch das Cholesterol seinen wasserlöslichen Carrier verliert.

Wird dieses Cholesterol nicht von den Zellen zur Aufrechterhaltung ihrer Funktionen und Membranstrukturen gebraucht, bleibt es in den Zellen liegen, denn das Cholesterol kann nicht in extrahepatischen Geweben, sondern nur in der Leber abgebaut werden.

Damit es nicht zur Akkumulation von Cholesterol in den Zellen kommt, muß das überschüssige Cholesterol mit Hilfe eines anderen Carriers aus den Zellen zur Leber transportiert werden, wo es entweder abgebaut oder in die Galle sezerniert wird.

Diesen Rücktransport des Cholesterols aus den Zellen der Arterienwände zur Leber übernehmen vermutlich die High Density Lipoproteine (150).

Die Annahme, daß die High Density Lipoproteine bei der Entfernung von Cholesterol aus dem peripheren Gewebe eine entscheidende Rolle spielen, stützt sich auf die von Glomset (50, 51) gewonnenen Erkenntnisse über die Wirkung des Serum Enzyms Lecithin-Cholesterol-Acyl-Transferase (LCAT) auf HDL:

Glomset konnte zeigen, daß HDL das beste Substrat für LCAT ist. Durch Katalyse dieses Enzyms entsteht aus dem in der polaren Außenschale des HDL-Moleküls lokalisierten Cholesterol Cholesterylester, der die polare Außenschale verläßt und in den apolaren Kern wandert. Dadurch wird der oberflächliche Gehalt an freiem Cholesterol reduziert, so daß das so modifizierte HDL-Molekül ein zusätzliches freies Cholestermolekül aus den peripheren Zellen aufnehmen und zur Leber transportieren kann.

Aufgrund dieser Funktion beim Transport von überschüssigem Cholesterol aus den Zellen zur Leber sollen die High Density Lipoproteine einer Akkumulation von Cholesterol in den Zellen entgegenwirken.

Der möglichen Bedeutung der HDL bei der Entstehung von arteriosklerotischen Erkrankungen wurde erst vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt, als Miller und Miller 1975 die These aufstellten, daß die Progression der Arteriosklerose eine umgekehrte Funktion der Serum-HDL-Konzentration ist (103, 105).

Diese Hypothese ist eine Synthese aus der von Bailey (8) und Glomset (50) gewonnenen Erkenntnis, daß die HDL in der Lage sind, zelluläres Cholesterol aufzunehmen und aus den Ergebnissen epidemiologischer und klinischer Studien, die gezeigt haben, daß

1. viele Risikofaktoren, welche zu Herzerkrankungen führen, die in den meisten Fällen auf arteriosklerotischen Veränderungen der Herzkranzgefäße beruhen, mit niedrigen Serum-HDL-Konzentrationen vergesellschaftet sind (104),
2. die Reduktion der Serum-HDL-Konzentration bei Herzkranken unabhängig vom Serumgehalt der anderen Lipoproteine (LDL, VLDL), dem Alter und dem Körpergewicht ist,
3. in Bevölkerungen mit einem hohen durchschnittlichen Serum-HDL-Spiegel die Anzahl der durch Arteriosklerose hervorgerufenen Krankheitsfälle relativ niedrig ist, und
4. die Menge des im Körper gespeicherten Cholesterols mit fallender Serum-HDL-Konzentration zunimmt (104).

II Klinische Bedeutung der High Density Lipoproteine

A Die "Honolulu Heart" Studie

Eine der ersten Untersuchungen, die sich unter anderem mit der Relation der High-Density-Lipoproteine und der Entstehung von Arteriosklerose beschäftigte, ist die Honolulu Heart Studie (121).

Rhoads, Kagan und ihre Mitarbeiter (121) untersuchten im Rahmen der Honolulu Heart Studie 2019 Männer japanischer Abstammung im Alter von 50-72 Jahren, die 1965 auf der Insel Oahu lebten. 264 dieser Männer litten an coronaren Herzerkrankungen, die auf arteriosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße zurückzuführen waren.

In zwei Voruntersuchungen (1965-1968, 1967-1970) wurde Alter, Größe, Gewicht, Cholesterol- und Triglyceridgehalt des Serums bestimmt.

Die Durchschnittswerte dieser Voruntersuchungen sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle 8: Durchschnittliches Alter, Größe, Gewicht, Cholesterol- und Triglyceride-Konzentration von Japanern mit und ohne coronare Herzerkrankungen

Charakteristika	Ø-Werte der Teilnehmer mit coronaren Herzerkrankungen	Ø-Werte der Teilnehmer ohne coronare Herzerkrankungen
Anzahl	264	1755
Alter am 31.12.1970	59,2	57,5
Größe cm (1967-1970)	163,6	163,3
Gewicht kg (1967-1970)	64,8	63,8
Cholesterol mg (1965-1968)	229,9	218,9
Triglyceride mg (1965-1968)	246,5	236,9

Werte von Rhoads (121)

Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, daß die Serum-Lipid-Konzentration der Kranken eindeutig höher waren als die der gesunden Teilnehmer.

Nach erneuter Bestimmung der Serum-Cholesterol-Konzentrationen (1970-1972) wurde die Verteilung des Cholesterols zwischen den verschiedenen Lipoproteinklassen (VLDL, LDL und HDL) im Nüchternblut von 1248 Männern im Alter von 50-59 Jahren und von 819 Männern, die älter als 60 Jahre waren, ermittelt.

Ergebnisse:

Die Verteilung des Serum-Cholesterols in den verschiedenen Lipoproteinklassen ist der Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 9: Lipid-Werte vom Nüchternblut der 2019 Japaner mit und ohne coronare Herzerkrankungen (121)

Gruppe	Cholesterol Fraktion in mg / 100 ml			HDL/GC* in %	
	Gesamt	LDL	VLDL	HDL	
Alter: 50-59					
Alle CHD-Kranken** Anzahl: 141	221,1	151,4	34,9	41,8	18,9
Nur Myokard-Infarkt Anzahl: 70	228,2	151,2	36,5	40,5	17,7
Kontrollgruppe keine CHD Anzahl: 1137	220,7	142,1	34,1	44,6	20,2
Alter: 60					
Alle CHD-Kranken Anzahl: 123	231,1	155,9	33,2	42,0	18,1
Nur Myokard-Infarkt Anzahl: 58	233,5	157,6	32,8	43,1	18,4
Kontrollgruppe keine CHD Anzahl: 618	220,9	144,4	30,3	46,2	20,9

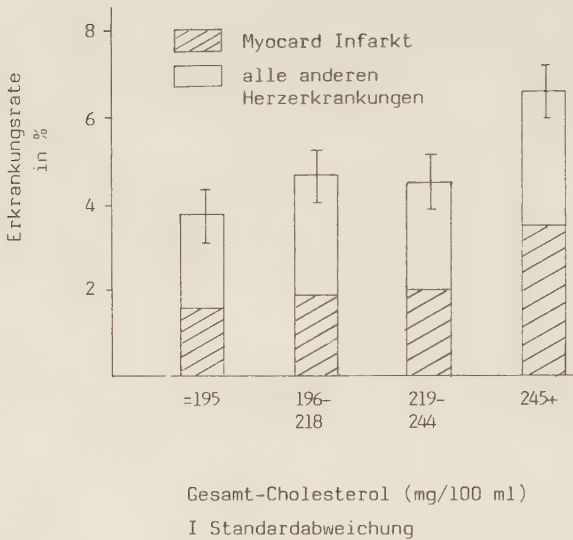
*GC: Gesamt-Cholesterol

**CHD: Coronary Heart Disease = coronare Herzerkrankungen

In beiden Altersgruppen sind die Serum-Cholesterolkonzentrationen der Gesunden niedriger und die Serum-HDL-C-Konzentrationen eindeutig höher als die der Kranken. Werden bei den nicht erkrankten Kontrollpersonen ca. 20 % des Serum-Cholesterols in HDL transportiert, so sind bei den erkrankten nur ca. 18 % des gesamten Cholesterols in HDL enthalten. Die Autoren halten dies für wesentlich.

Aufgrund der Ergebnisse wurde das potentielle Risiko einer arteriosklerotischen Erkrankung in Abhängigkeit von der Serum-Cholesterol- und HDL-Konzentration rein rechnerisch ermittelt.

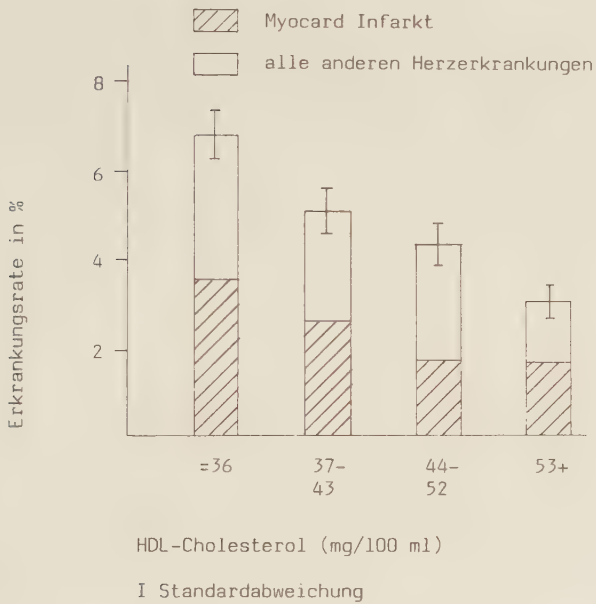
Die Ergebnisse dieser Kalkulation sind in den Figuren 11 und 12 graphisch dargestellt.



Figur 11: Graphische Darstellung der errechneten potentiellen Anzahl von Herzerkrankungen, die durch Arteriosklerose hervorgerufen werden, in Abhängigkeit von der Serum-Cholesterol-Konzentration (121)

Aus der Darstellung geht hervor, daß der Prozentsatz der Erkrankungen mit steigendem Serum-Cholesterolgehalt zunimmt. Männer, deren Serum-Cholesterol-Konzentration höher ist als 245 mg / 100 ml sind 1,8 mal so stark gefährdet wie Männer mit einem Serum-Cholesterol-Spiegel unter 195 mg / 100 ml.

Für die Relation von der Serum-HDL-C-Konzentration zu der Erkrankungsrate ergibt sich folgendes Bild:



Figur 12: Graphische Darstellung der potentiellen Anzahl von Herzerkrankungen, die durch Arteriosklerose hervorgerufen werden, in Abhängigkeit von der Serum-HDL-C-Konzentration (121)

Die Zahl der durch Arteriosklerose der Herzkranzgefäße verursachten Erkrankungen nimmt mit steigendem Serum-HDL-C-Spiegel ab; d. h. je höher die Serum-HDL-C-Konzentration, desto niedriger das Risiko einer coronaren Herzerkrankung und umgekehrt.

So ist das Risiko einer coronaren Herzerkrankung bei einer Serum-HDL-Konzentration unter 36 mg / 100 ml mehr als doppelt so groß wie bei einer Serum-HDL-C-Konzentration über 53 mg / 100 ml. Das relative Risiko zwischen diesen Werten beträgt demnach 0,46.

B Die "Cooperative Lipoprotein Phenotyping" Studie

Wie die Honolulu Heart Studie lieferte auch die "Cooperative Lipoprotein Phenotyping" Studie gleiche Erkenntnisse über die Relation der High Density Lipoproteine zur Entstehung von arteriosklerotischen Erkrankungen:

Im Rahmen der "Cooperative Lipoprotein Phenotyping" Studie bestimmten Castelli (22) und sein Forscherteam von insgesamt 6859 Frauen und Männer im Alter von 40 Jahren und älter, die in den fünf amerikanischen Städten Albany, Evans County, Framingham, Honolulu und San Francisco lebten, unter anderem die Serum-HDL-C-Konzentration (22).

Ergebnisse:

In allen Städten, in beiden Geschlechtern und in allen ethnischen Gruppen sowie Altersgruppen ist der Prozentsatz der durch Arteriosklerose hervorgerufenen Krankheitsfälle bei einer Serum-HDL-Konzentration von kleiner als 25 mg /100 ml um 10 % höher als bei einem Serum-HDL-Spiegel von größer als 45 mg /100 ml.

Zusammenfassung:

Die Ergebnisse der Honolulu Heart Studie und der Cooperative Lipoprotein Phenotyping Studie scheinen Millers These zu bestätigen, daß mit steigender Serum-HDL- bzw. -HDL-C-Konzentration das Risiko einer arteriosklerotischen Erkrankung fällt.

In der "Honolulu Heart" Studie und in der "Cooperative Lipoprotein Phenotyping" Studie wurden die Serum-HDL-C-Konzentrationen von Gesunden und Kranken bestimmt und miteinander verglichen. Es wurde jedoch bei keinem der untersuchten Personen der Serum-HDL-C-Spiegel vor und nach dem Auftreten einer arteriosklerotischen Erkrankung bestimmt, so daß sich das theoretisch ermittelte Risiko lediglich auf die Serum-HDL-Werte der bereits an Arteriosklerose erkrankten stützt.

Ob und inwieweit die Serum-HDL-Konzentration gesunder Personen bereits eine Aussage über die mögliche Entstehung von Arteriosklerose machen kann, wurde erst im Rahmen der "Framingham Studie" geprüft.

C Die "Framingham Studie"

Zwischen 1969 und 1971 wurden innerhalb der "Framingham Studie" 1025 gesunde Männer und 1445 gesunde Frauen im Alter von 49-82 Jahren auf ihre Serum-Lipid- und Serum-Lipoprotein-Konzentration hin untersucht. Da sich in den folgenden Jahren (durchschnittlich vier Jahre) bei 79 der Männer und bei 63 der Frauen eine Erkrankung der Herzkranzgefäße einstellte, konnte eine detaillierte Analyse über den Zusammenhang der früheren HDL-Cholesterol-Konzentration (1969-1971) und die spätere Entstehung von arteriosklerotischen Herzerkrankungen vorgenommen werden (53).

Ergebnisse der Männer:

Tabelle 10: Anzahl der Herzkranken bei gegebenem Serum-HDL-C-Spiegel (mg/100ml) und Erkrankungsrate in Prozent (%).

Serum-HDL - Cholesterol mg / 100 ml	Anzahl der Herzkranken	Anzahl aller untersuchter Personen	Erkrankungs- rate %
Summe	79	1025	7,7
25	3	17	17,6
25-34	17	170	10,0
35-44	35	335	10,4
45-54	15	294	5,1
55-64	8	134	5,9
65-74	1	40	2,5
74	0	35	0,0

Werte von Gordon (53)

Wie der Tabelle zu entnehmen ist, erkrankten aus der Gruppe derjenigen Männer, deren Serum-HDL-Cholesterol-Spiegel niedriger als 25 mg / 100 ml ist, 17,7 %. Bei einer Serum-HDL-C-Konzentration von 25-44 mg / 100 ml liegt die Erkrankungsrate bei ca. 10 % und bei einem Serum-HDL-C-Gehalt von 45-54 mg / 100 ml beträgt sie 5,1 %. Einen leichten Anstieg der Krankheitsfälle auf ca. 6 % findet man bei Serum-HDL-C-Konzentrationen von 55-64 mg / 100 ml. Aus der Gruppe derjenigen Männer, deren Serum-HDL-C-Spiegel im Bereich von 65-74 mg / 100 ml liegt, erkrankten nur noch 2,5 % und von den Männern mit einem Serum-HDL-C-Gehalt von mehr als 74 mg/100 ml bleiben alle gesund.

Das Risiko, an Arteriosklerose zu erkranken, ist demnach für Männer mit einer Serum-HDL-Cholesterol-Konzentration von 25-34 mg / 100 ml ungefähr viermal so groß wie für Männer mit einem Serum-HDL-C-Spiegel von 65-74 mg / 100 ml.

Ergebnisse der Frauen:

Tabelle 11: Anzahl der Herzkranken bei gegebenem Serum-HDL-C-Spiegel (mg/100ml) und Erkrankungsrate in Prozent (%)

Serum-HDL-Cholesterol mg / 100 ml	Anzahl der Herzkranken	Anzahl aller untersuchter Personen	Erkrankungs- rate %
Summe	63	1445	4,4
25	0	4	0,0
25-34	11	67	16,4
35-44	12	220	5,4
45-54	19	386	4,9
55-64	14	353	4,0
65-74	3	216	1,4
74	4	199	2,0

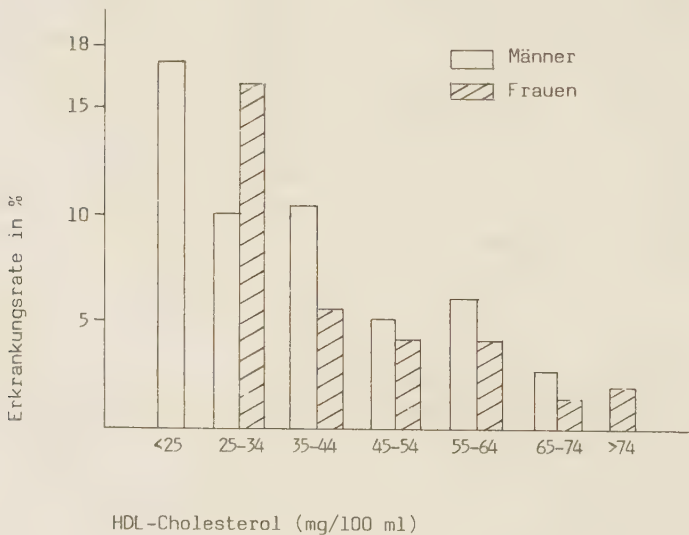
Werte von Gordon (53)

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, erkranken aus der Gruppe der Frauen, deren Serum-HDL-Cholesterol-Spiegel im Bereich von 2-34 mg / 100 ml liegt, 16,4 %. Bei einer Serum-HDL-C-Konzentration von 35-44 mg / 100 ml liegt die Erkrankungsrate bei 5,4 % und bei einem Serum-HDL-C-Gehalt von 45-54 mg / 100 ml beträgt sie 4,9. Aus der Gruppe der Frauen mit Serum-HDL-C-Konzentrationen zwischen 65 und 74 mg / 100 ml erkranken nur noch ca. 1,4 %, und bei einem Serum-HDL-C-Spiegel von mehr als 74 mg / 100 ml kommt es zu einem leichten Anstieg der Erkrankungsrate auf 2,1 %.

Aufgrund obiger Ergebnisse ergibt sich für Frauen mit einer Serum-HDL-Cholesterol-Konzentration von 25-34 mg / 100 ml ein zwölfmal so hohes Risiko, an Arteriosklerose zu erkranken, als für Frauen mit einem Serum-HDL-C-Spiegel von 65-74 mg / 100 ml.

Vergleich der Ergebnisse von Männer und Frauen

Die Ergebnisse der "Framingham Studie" von Männern und Frauen werden im direkten Vergleich der folgenden graphischen Darstellung veranschaulicht:



Figur 13: Graphische Darstellung der Erkrankungsrate in Abhängigkeit von der Serum-HDL-C-Konzentration bei Männern und Frauen

Aus der Darstellung geht klar hervor, daß das Risiko für Frauen insgesamt deutlich niedriger ist als für Männer. Bemerkenswert ist jedoch sowohl das ca. 1,6-fach höhere Risiko der Frauen gegenüber den Männern bei einer Serum-HDL-C-Konzentration von 25-34 mg / 100 ml als auch die höhere Erkrankungsrate der Frauen bei einem Serum-HDL-C-Spiegel von mehr als 74 mg / 100 ml im Verhältnis zur Erkrankungsrate bei einem Serum-HDL-C-Spiegel von 65-74 mg / 100 ml.

Die "Framingham Studie" hat gezeigt, daß das Risiko, an Arteriosklerose zu erkranken, für Personen, deren Serum-HDL-C-Konzentration kleiner als 35 mg / 100 ml ist achtmal so groß ist wie für Personen mit einem Serum-HDL-C-Spiegel von größer als 65 mg / 100 ml (104).

Zusammenfassung:

Auch die "Framingham Studie" bestätigt Millers Hypothese: Personen mit hoher Serum-HDL-C-Konzentration sind weit weniger gefährdet, an Arteriosklerose zu erkranken, als Personen mit niedrigen Serum-HDL-C-Spiegeln.

Frauen, deren Serum-HDL-C-Gehalt-Konzentrationen im Durchschnitt höher sind als die der Männer, erkranken auch weniger oft. Jedoch ist die Erkrankungsrate der Frauen selbst gewöhnlich auch dann noch niedriger als die der Männer, wenn die Serum-HDL-C-Spiegel gleich sind.

Aufgrund der in der Honolulu Heart Studie und der Framingham Studie erzielten Ergebnisse könnte man annehmen, daß sich das Risiko, an Arteriosklerose zu erkranken, nach den Werten des Serum-HDL-C-Spiegels kalkulieren läßt. Dies würde bedeuten, daß Personen, die infolge ihrer niedrigen Serum-HDL-C-Konzentration eine Prädisposition für Arteriosklerose zeigen, prophylaktisch, also vor Auftreten einer Erkrankung behandelt werden können, d. h. es müßten Maßnahmen entwickelt werden können, die dazu geeignet sind, den HDL-C-Gehalt im Serum so zu erhöhen, daß er einen ausreichenden Schutz vor Arteriosklerose bietet.

Jedoch zeigen die Untersuchungsergebnisse verschiedener ethnischer Gruppen, die trotz annähernd gleicher Serum-HDL-C-Konzentrationen unterschiedlich hohe Erkrankungsraten aufweisen, daß das Risiko einer arteriosklerotischen Erkrankung nicht unbedingt durch die Serum-HDL- bzw. -HDL-C-Konzentration beurteilt werden kann.

Ein Beispiel einer derartigen Untersuchung ist die Tromso Heart Studie.

D Die "Tromsø Heart" Studie

Eine geographische Analyse über die Todesursache von Männern im Alter von 40-69 Jahren, die zwischen 1959 und 1962 in der Finnmark (Norwegen) durchgeführt wurde, brachte den ersten Hinweis, daß Männer lappischer Abstammung weniger oft an coronaren Herzerkrankungen leiden als Männer norwegischer und finnischer Herkunft (36):

In den im Landesinneren gelegenen Orten Kautokeino und Karasjok, die überwiegend von Lappländern bewohnt werden, betrug die Sterblichkeitsrate für arteriosklerotisch bedingte Herzerkrankungen 4,3 % (Kautokeino) und 3,9 % (Karasjok). In den an der Küste gelegenen Orten Hammerfest und Sor-Varanger, in denen vor allem Norweger und Finnen leben, betrug die Sterblichkeitsrate 18,8 % (Hammerfest) und 18,0 % (Sor-Varanger) (36).

Auch bei der Familienanamnese, die von Thelle und seinen Mitarbeitern (156) bei einer ersten Untersuchung im Rahmen der Tromsø Heart Studie von insgesamt 6595 (= 83 % der Bevölkerung) Personen der im Tromsø-Gebiet (Norwegen) lebenden Finnen, Lappen und Norweger erhoben wurde, zeichnete sich ab, daß Menschen lappischer Abstammung seltener an Arteriosklerose erkranken als Finnen und Norweger:

Nur 8 % der Lappländer berichteten über das Vorkommen von Myokardinfarkten in ihrer Familie. Bei den Finnen waren es dagegen 18 % und bei den Norwegern 13 % (156).

Bei der Untersuchung zeigte sich, daß die in Bezug auf Norweger und Finnen niedrigere Erkrankungsrate der Lappländer nicht auf der Basis der herkömmlichen Risikofaktoren erklärt werden kann (156):

Tabelle 12: Risikofaktoren (Durchschnittswerte bei Finnen, Lappen und Norwegern) (156)

	Finnen	Lappen	Norweger
Anzahl	37	39	40
Serum-Cholester- rol mg / 100 ml	239,3 ± 43,5	230,8 ± 61,0	221,7 ± 47,0
Serum-Triglyce- ride mmol/l	1,36 ± 0,72	1,53 ± 0,87	1,45 ± 0,88
Relatives Körper- gewicht Gewicht g/Größe cm	2,47 ± 0,28	2,38 ± 0,25	2,39 ± 0,30
Zigarettenver- brauch pro Person und Tag	12	13	11,8
Systolischer Blut- druck (mm Hg)	128,1 ± 17,4	124,3 ± 15,0	128,9 ± 20,3
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)	82,1 ± 12,4	76,7 ± 12,3	82,2 ± 13,2
Größe cm	175,1 ± 6,0	170,9 ± 6,8	176,9 ± 5,1
Alter	39,4	37,9	39,8

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, ergeben sich aus den Werten für die einzelnen Risikofaktoren keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei ethnischen Gruppen.

Lediglich durch die Größe heben sich die Lappen von den Finnen und Norwegern ab: Die Lappländer sind deutlich kleiner als die beiden anderen Volksgruppen.

Aufgrund dieses Resultats nahm man an, daß die offensichtliche Resistenz der Lappländer gegenüber arteriosklerotischen Herzerkrankungen auf einer besonders günstigen Verteilung des Cholesterols zwischen der verschiedenen Lipoproteinklassen beruht. Daher bestimmte Forde (36) und sein Forscherteam bei 37 Finnen, 39 Lappen und 40 Norweger die Verteilung des Cholesterols zwischen LDL und HDL.

Ergebnisse:

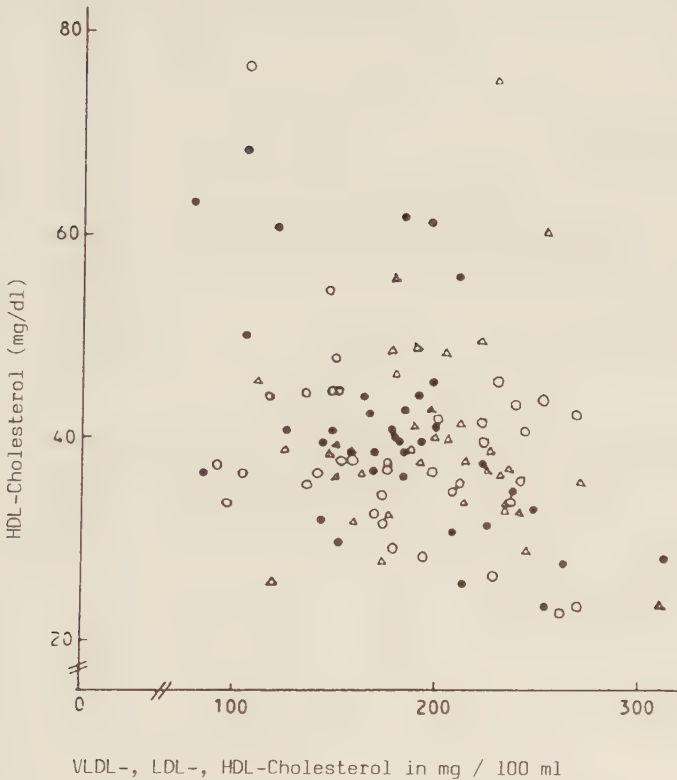
Tabelle 13: Durchschnittliche Serum-Cholesterol-Konzentration, Verteilung des Cholesterols zwischen HDL und VLDL, LDL und HDL/GC bei Finnen, Lappen und Norwegern (36)

	Finnen	Lappen	Norweger
Anzahl	37	39	40
Serum-Cholesterol (GC) mg / 100 ml	239,3 ± 43,5	230,8 ± 61,0	221,7 ± 47,0
LDL-C, VLDL-C mg / 100 ml	198,9 ± 42,7	189,9 ± 64,8	183,5 ± 42,2
HDL-C mg / 100 ml	40,4 ± 9,9	40,9 ± 10,7	38,2 ± 7,0
HDL GC %	16,9	17,7	17,2

± Standardabweichung

Der Tabelle ist zu entnehmen, daß es auch in der Verteilung des Serum-Cholesterols zwischen den High Density Lipoproteinen und den Lower Density Lipoproteinen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Lappen, Finnen und Norwegern gibt. In allen drei Gruppen findet man eine durchschnittliche Serum-HDL-C-Konzentration von ungefähr 40 mg / 100 ml. Ebenso ist der prozentuale Anteil des in HDL transportierten Serum-Cholesterols bei allen drei Gruppen annähernd gleich.

Die annähernd gleiche Verteilung des Serum-Cholesterols zwischen HDL und LDL wird in folgender Figur veranschaulicht:



Figur 14: Graphische Darstellung der Verteilung des Serum-Cholesterols zwischen High Density Lipoproteinen (HDL) und Lower Density Lipoproteinen (LDL und VLDL) bei Lappen (•), Finnen (Δ) und Norwegern (○) (156)

Die offensichtliche Resistenz der Lappen kann daher nicht die Folge einer besonders hohen Serum-HDL-Konzentration oder einer besonders günstigen Verteilung des Serum-Cholesterols zwischen den High Density und den Lower Density Lipoproteinen sein, sondern sie muß auf bisher noch unbekannten Faktoren beruhen.

Zusammenfassung:

Die Tromsø Heart Studie weist darauf hin, daß man das Risiko, an Arteriosklerose zu erkranken, nicht unbedingt durch die Serum-HDL- bzw. -HDL-C-Konzentration beurteilen kann.

Die Tromsø Heart Studie hat gezeigt, daß trotz annähernd gleicher Serum-HDL-Konzentration die Erkrankungsraten unterschiedlich hoch sein können. Daher erwecken Völker, bei denen keine oder nur selten arteriosklerotische Erkrankungen auftreten, medizinisches Interesse.

E Die Studie der Tarahumara-Indianer

Eines dieser Völker sind die Tarahumaras (23), ein Indianerstamm, der in der mexikanischen Provinz Chihuahua die "Sierra Madre Occidental Mountains" bewohnt.

Keiner der ca. 50 000 Indianer leidet an einer arteriosklerotischen Erkrankung (23, 55, 66), und auch kein Todesfall ist auf eine derartige Erkrankung zurückzuführen. Bemerkenswert sind ihre außerordentlichen körperlichen Aktivitäten (11) und ihre Ernährungsgewohnheiten (11, 66, 79, 95, 116): Alle Angehörigen des Stammes (jung und alt) sind physisch sehr aktiv. Bei ihrem Wettkampfsport "Kickball", der meistens mehrere Tage lang dauert, laufen sie oft 200 Meilen und mehr. Ihren täglichen Kalorienbedarf decken sie zu ca. 90 % mit Körnern und Bohnen. Die restlichen 10 % stammen aus verschiedenen Gemüsen. Tierische Nahrung, wie z. B. Fleisch nehmen sie äußerst selten zu sich.

Von den 50 000 Indianern in Tarahumara bestimmten Connor und seine Kollegen (23) zunächst von 523 Personen den Serum-Cholesterolgehalt. Anschließend wurde von 57 zufällig ausgewählten Blutsera die Verteilung des Cholesterols in den verschiedenen Lipoproteinklassen ermittelt.

Ergebnisse:

Tabelle 14: Durchschnittliche Verteilung des Serum-Cholesterols zwischen HDL, LDL und VLDL bei den Tarahumara-Indianern (23)

Personen	Alter	Anzahl	Serum-Choleste- rol (GC) mg / 100 ml	C h o l e s t e r o l			HDL GC %
				VLDL	LDL mg / 100 ml	HDL	
Jungen	5-18	10	118	20 ± 15	75 ± 15	23 ± 8	19,4 ± 6,7
Mädchen	6-18	7	143	23 ± 11	90 ± 16	30 ± 11	20,9 ± 7,6
Männer	19-70	34	134	21 ± 11	87 ± 22	26 ± 7	19,4 ± 5,2
Frauen a	19-70	6	141	24 ± 16	89 ± 14	28 ± 14	19,8 ± 9,9
Schwangere		4	194	36 ± 16	122 ± 21	36 ± 9	18,5 ± 4,6
alle Kinder	5-18	17	130	21 ± 13	83 ± 16	26 ± 9	20,0 ± 6,9
alle Er- wachsenen	19-70	40	134	22 ± 13	87 ± 22	25 ± 8	18,6 ± 5,9
Summe a	5-70	57	133	21 ± 13	87 ± 24	25 ± 7	18,7 ± 5,2

a, außer schwangere Frauen ± Standardabweichung

Die Serum-HDL-C-Konzentration der Tarahumara ist mit einem Durchschnittswert von 25 mg / 100 ml relativ niedrig. Da die Tarahumaras völlig frei von arteriosklerotischen Erkrankungen sind, überraschen diese niedrigen Werte, denn die Ergebnisse zahlreicher Studien weisen darauf hin, daß niedrige Serum-HDL-Spiegel sehr oft mit einer relativ hohen Erkrankungsrate verbunden sind.

F Die Studie der Maasai

Auch die Maasai, ein Nilo-Hamitic Stamm, der in Südkenia (Ostafrika) lebt, fielen durch ihre extrem niedrige Anzahl an arteriosklerotischen Krankheitsfällen auf. Insgesamt 57 Mitglieder des Stammes wurden von Robinson und seiner Forschergruppe auf ihre Serum-Cholesterol-, -HDL- bzw. -HDL-C-Konzentrationen hin untersucht (123).

Ergebnisse:

Wie bei den Tarahumaras findet man bei den Maasai unerwartet niedrige Serum-HDL-C-Spiegel:

Bei den untersuchten Männern wurde eine durchschnittliche Serum-HDL-C-Konzentration von 40,5 mg / 100 ml ermittelt.

Die Ergebnisse der Untersuchungen der Tarahumaras und der Maasai scheinen die Hypothese, daß niedrige Serum-HDL-C-Konzentrationen mit einer relativ hohen Erkrankungsrate verbunden sind, zu widerlegen: Trotz niedriger Serum-HDL-C-Konzentration findet man bei den Tarahumaras gar keine und bei den Maasai nur sehr selten Erkrankungen, die auf arteriosklerotische Veränderungen der Blutgefäße zurückgeführt werden können.

G Die Studie der Bevölkerung West-Transvaals

Wie die mexikanischen Indianer ist auch die im Westen Transvaals (Südafrika) lebende schwarze Bevölkerung völlig frei von arteriosklerotischen Erkrankungen. Sie ernährt sich ebenso wie die Tarahumaras fast ausschließlich mit Nahrungsmitteln pflanzlicher Herkunft (Hülsenfrüchte, vor allem Mais, Gemüse, Obst) und ist im gleichen Ausmaß körperlich aktiv.

Trotz dieser Parallelen in den Lebensumständen findet man bei den Südafrikanern deutlich höhere Serum-HDL-C-Konzentrationen:

In vier Altersgruppen (Neugeborene, Kinder im Alter von 10-12 Jahren, Jugendliche im Alter von 16-18 Jahren und Erwachsene im Alter von 60-68 Jahren) und nach dem Geschlecht getrennt untersuchten Walker und Walker (160) insgesamt 492 Personen hinsichtlich ihrer Serum-HDL-Cholesterol-Konzentrationen.

Ergebnisse:

In allen Altersgruppen und in beiden Geschlechtern findet man außerordentlich hohe Serum-HDL-C-Spiegel. Die genauen Werte sind in Tabelle 15 zusammengefaßt.

Tabelle 15: Durchschnittliche Werte der Serum-Cholesteroll- und Serum-HDL-C-Konzentrationen sowie das Verhältnis HDL: GC der schwarzen Südafrikaner (160)

	Alter Jahre	Serum-HDL- Chol.-Konz. mg / 100 ml	Serum-Chol- lesterol (GC) mg / 100 ml	HDL GC %
Männer	0	35,9 ± 12,0	66,0 ± 18,1	55
	10-12	64,0 ± 8,9	120,0 ± 23,2	53
	16-18	56,0 ± 11,2	130,0 ± 22,0	43
	60-68	72,6 ± 13,9	154,0 ± 25,9	45
Frauen	0	37,8 ± 13,9	67,9 ± 18,9	56
	10-12	68,0 ± 8,9	123,9 ± 25,0	55
	16-18	66,0 ± 12,0	138,2 ± 27,0	48
	60-68	79,9 ± 13,1	162,9 ± 28,2	49

± Standardabweichung

Die Serum-HDL-Spiegel der Südafrikaner mit durchschnittlich 60 mg / 100 ml sind in beiden Geschlechtern außerordentlich hoch. Der Vergleich mit den beiden anderen untersuchten Naturvölkern, bei denen ebenfalls keine oder nur sehr wenige arteriosklerotisch bedingte Erkrankungen auftreten, ergibt, daß die Serum-HDL-Konzentrationen der Südafrikaner ca. 2½, mal so hoch sind wie die der Tarahumaras und ca. 1,5 mal so hoch sind wie die der Maasai.

Vergleicht man weiter den in HDL transportierten Anteil am gesamten Serum-Cholesterol, erhält man folgendes Resultat: Der in HDL transportierte Anteil am gesamten Serum-Cholesterol nimmt zwar auch bei den Südafrikanern mit steigendem Alter ab, liegt aber im Erwachsenenalter trotzdem noch bei ca. 46 % - einem Wert, den man sonst nur bei Kindern finden kann - während es bei den Tarahumaras und Maasai nur ca. 20 % sind.

Zusammenfassung:

Es gibt Naturvölker, deren Mitglieder nicht oder nur selten an Arteriosklerose erkranken. Studien haben gezeigt, daß diese nahezu absolute Resistenz, entgegen der Miller'schen Hypothese, nicht immer mit einem besonders hohen Serum-HDL-C-Spiegel verbunden ist.

Beurteilt man aufgrund der bisher vorgestellten Studien die Erkrankungsrate nach rassischen Gesichtspunkten, so sieht man, daß z. B. die schwarzen Süd- oder Ostafrikaner weit weniger oft an arteriosklerotischen Erkrankungen leiden als weiße Europäer und Amerikaner oder gelbe Asiaten wie z. B. die Japaner.

Berücksichtigt man jedoch die unterschiedlichen Lebensbedingungen, von denen man annimmt, daß sie sich auf die Serum-Lipid- und Serum-Lipoproteinmuster auswirken, so kann im Hinblick auf das Risiko, an Arteriosklerose zu erkranken, noch keine Aussage gemacht werden, ob bereits die Zugehörigkeit zu einer bestimmten (z. B. weißen) Rasse, die Gefahr einer arteriosklerotischen Erkrankung erhöht.

H Die "Evans County" Studie

Die von Tyroler (157) und seinen Mitarbeitern durchgeführte "Evans County Cardiovascular Disease" Untersuchung ging dem Problem der Rassenzugehörigkeit nach, und prüfte die Anzahl der arteriosklerotischen Herzerkrankungen von schwarzen und weißen Personen in Abhängigkeit von den Risikofaktoren Blutdruck, Serum-Cholesterol-Konzentration und Zigarettenkonsum.

Bei der Prüfung jedes Risikofaktors für sich und seiner Relation zu arteriosklerotischen Erkrankungen zeigte sich, daß bei gleicher Serum-Cholesterol-Konzentration, gleichem Blutdruck und gleichem Zigarettenverbrauch die Erkrankungsrate der Weißen deutlich höher ist als die der Schwarzen. Folgende Figur veranschaulicht dieses Ergebnis:



Figur 15: Graphische Darstellung der Erkrankungsraten von Weißen und Schwarzen in Abhängigkeit von verschiedenen Risikofaktoren (157)

Da man Unterschiede im Lipid- und Lipoproteinmuster als eine mögliche Erklärung für die unterschiedlich hohe Erkrankungsraten der Schwarzen und Weißen hielt, wurde von insgesamt 236 Schwarzen und ebensovielen Weißen unter anderem die Serum-Cholesterolkonzentration und die Verteilung des Cholesterols in den verschiedenen Lipoproteinklassen bestimmt.

Damit mögliche Unterschiede zwischen Schwarzen und Weißen nicht dem Alter, Geschlecht oder Serum-Cholesterolgehalt zugeschrieben werden konnten und um einen direkten Vergleich zwischen Schwarzen und Weißen ziehen zu können, wurden für die Bestimmung der Serum-Lipoprotein-Cholesterolspiegel Paare gebildet, die sich aus je einem schwarzen und weißen Teilnehmer zusammensetzten, wobei Alter, Geschlecht und Serum-Cholesterolspiegel der beiden annähernd gleich waren, die der gleichen sozialen Schicht angehörten, die gleiche Schulbildung und den gleichen Beruf hatten.

Auf diese Weise entstanden 110 schwarz-weiße männliche und 126 schwarz-weiße weibliche Zweiergruppen, deren Serum-Cholesterolverteilung zwischen den verschiedenen Lipoproteinklassen bestimmt wurde. Die durchschnittliche Serum-Cholesterolkonzentration der Frauen betrug 223 mg / 100 ml und die der Männer 210 mg / 100 ml.

Ergebnisse:

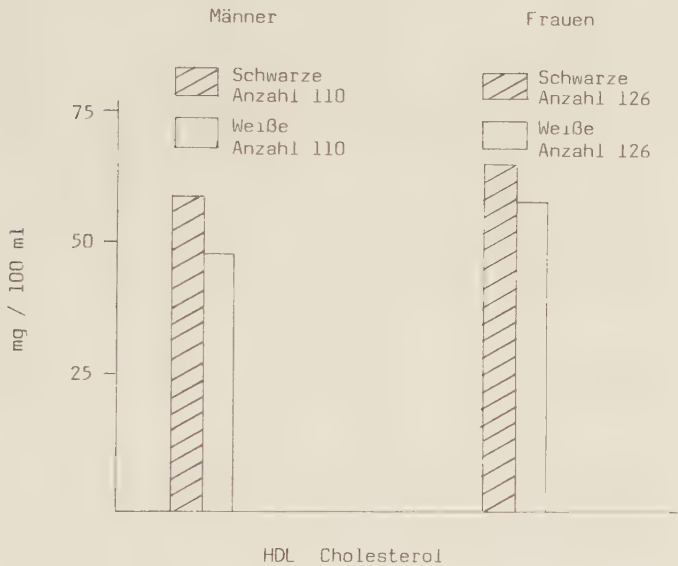
Die Verteilung des Serum-Cholesterols in den verschiedenen Lipoproteinklassen ist in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle 16: Durchschnittliche Verteilung des Serum-Cholesterols in LDL, VLDL und HDL bei schwarzen und weißen Männern und Frauen (157)

Anzahl		Serum-Cholesterol (GC) mg / 100 ml	Cholesterol in			HDL GC	%	
			LDL	VLDL	HDL			
				mg / 100 ml				
Männer:								
schwarz	110	210	133	20	58	27,6		
weiß	110	210	139	24	47	22,3		
Frauen:								
schwarz	126	223	141	19	64	28,6		
weiß	126	223	142	23	59	26,4		

Wie aus der Tabelle entnommen werden kann, sind die Serum-HDL-C-Konzentrationen der Schwarzen in beiden Geschlechtern höher als die der Weißen. Dabei sind die rassenbedingten Unterschiede im Serum-HDL-C-Spiegel bei den Männern größer als bei den Frauen.

Die rassenbedingten Differenzen in den Serum-HDL-C-Spiegeln sind in Figur 16 verbildlicht.



Figur 16: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Serum-HDL-C-Konzentrationen von schwarzen und weißen Männern und Frauen (157)

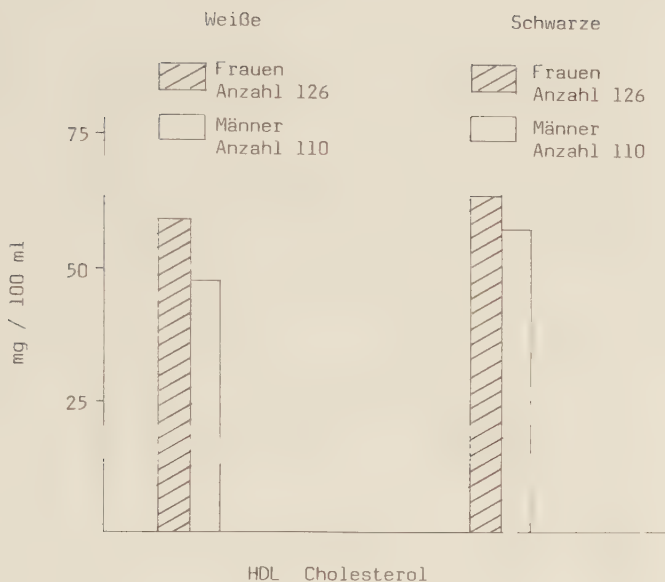
Wertet man die Ergebnisse der in der Evans County Studie durchgeführten Untersuchungen nicht nur nach Unterschieden zwischen der schwarzen und weißen Rasse aus, sondern auch nach Differenzen in den Serum-HDL-C-Konzentrationen zwischen Männern und Frauen, so findet man unabhängig von der Rasse bei den Frauen höhere Serum-Cholesteroll- und Serum-HDL-C-Spiegel als bei den Männern.

Tabelle 17: Durchschnittliche Serum-Cholesterol- und Serum-HDL-C-Konzentrationen bei schwarzen und weißen Männern und Frauen (157)

	Serum-Cholesterol Konzentr. (GC) mg / 100 ml	Serum-HDL-C Konzentr. mg / 100 ml	HDL GC %
Schwarze			
Männer	210	58	27,6
Frauen	223	64	28,6
Weiße			
Männer	210	47	22,3
Frauen	223	59	26,4

Die in der Tabelle zusammengefaßten Ergebnisse zeigen, daß die Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei den Weißen deutlich größer sind als bei den Schwarzen. Die Serum-HDL-C-Konzentrationen der weißen Frauen ist um ca. 25 % höher als die der weißen Männer. Dagegen findet man bei den schwarzen Frauen nur einen um ca. 10 % höheren Serum-HDL-C-Spiegel als bei den schwarzen Männern.

Folgende Figur veranschaulicht diese Unterschiede.



Figur 17: Graphische Darstellung der geschlechtsbedingten Unterschiede in der durchschnittlichen Serum-HDL-C-Konzentration von Schwarzen und Weißen (157)

Zusammenfassung:

Geht man von der Miller'schen Hypothese aus, so kann man die Ergebnisse der Evans County Studie dahingehend auslegen, daß Schwarze aufgrund ihrer höheren Serum-HDL-C-Konzentrationen weniger gefährdet sind, an Arteriosklerose zu erkranken als Weiße. Ebenso sind Frauen einem geringeren Risiko ausgesetzt als Männer.

I Die "Lipid Research Clinics Prevalence" Studie

Bei allen Rassen und in beiden Geschlechtern bleiben die Serum-Lipid- und Serum-Lipoproteinmuster nicht das ganze Leben lang gleich, sondern verändern sich mit dem Alter.

In der "Lipid Research Clinics Prevalence" Studie widmeten sich Rifkind und Kollegen (122) unter anderem diesen altersbedingten Veränderungen in den Serum-Lipid- und Serum-Lipoprotein-Konzentrationen und gingen dabei der Frage nach, ob diese Veränderungen bei beiden Geschlechtern gleich sind oder ob sie unterschiedlich verlaufen.

In zehn nordamerikanischen "Lipid Research" Kliniken wurde ein repräsentativer Querschnitt von 3426 weiblichen und 3581 männlichen Personen im Alter von 5-100 Jahren zunächst auf ihre Serum-Cholesteroll-Konzentration hin untersucht. Anschließend wurde die Verteilung des Cholesterols in den verschiedenen Lipoproteinklassen ermittelt (122).

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 18 und 19 zusammengefaßt.

Ergebnisse der Frauen

Tabelle 18: Durchschnittliche Serum-Cholesterol und -HDL-C-Konzentrationen weißer Frauen im Alter von 5-100 Jahren (122)

Alter	Anzahl	Serum-Cholesterol (GC) mg / 100 ml	HDL-C mg / 100 ml	HDL GC %
5- 9	126	164,0 ± 1,8	53,2 ± 1,0	32,4
10-14	248	160,1 ± 1,5	52,2 ± 0,7	32,6
15-19	297	159,5 ± 1,6	52,3 ± 0,7	32,7
20-24	199	170,3 ± 2,5	53,3 ± 1,0	31,2
25-29	314	179,5 ± 1,7	56,0 ± 0,8	31,2
30-34	337	179,2 ± 1,7	56,0 ± 0,7	31,2
35-39	300	189,6 ± 2,1	55,0 ± 0,8	29,0
40-44	319	197,5 ± 1,9	57,8 ± 0,9	29,2
45-49	329	206,2 ± 2,0	59,4 ± 1,0	28,8
50-54	257	217,3 ± 2,4	62,0 ± 1,0	28,5
55-59	251	228,7 ± 2,4	62,2 ± 1,1	27,2
60-64	145	232,3 ± 3,7	63,8 ± 1,4	27,5
65-69	130	234,1 ± 4,0	63,3 ± 1,8	27,9
70 +	143	224,5 ± 2,8	60,7 ± 1,4	27,9

± Standardabweichung

Bei Frauen bleibt der Serum-HDL-C-Spiegel zwischen dem 5. und 24. Lebensjahr relativ konstant. In dieser Zeit beträgt es durchschnittlich 53 mg / 100 ml. Zwischen 25 und 44 erhöht sich die Serum-HDL-C-Konzentration auf einen Durchschnittswert von 56-58 mg / 100 ml. Sie steigt dann bis zum 60. bis 65. Lebensjahr kontinuierlich bis zu einem Spitzenwert von 64 mg / 100 ml an und fällt bis zum 70. Lebensjahr wieder auf 61 mg / 100 ml und darunter ab.

Ergebnisse der Männer

Tabelle 19: Durchschnittliche Serum-Cholesterol und -HDL-C-Konzentrationen weißer Männer im Alter von 5-100 Jahren (122)

Alter	Anzahl	Serum-Cholesterol (GC) mg / 100 ml	HDL-C mg / 100 ml	HDL GC %
5- 9	148	155,3 ± 1,8	55,8 ± 1,0	35,0
10-14	299	160,9 ± 1,5	54,9 ± 0,7	34,1
15-19	299	153,1 ± 1,4	46,1 ± 0,6	30,1
20-24	118	162,2 ± 2,5	45,4 ± 1,0	28,0
25-29	253	178,7 ± 2,1	44,7 ± 0,7	25,0
30-34	403	193,1 ± 1,8	45,5 ± 0,6	23,5
35-39	372	200,6 ± 1,9	43,5 ± 0,6	21,6
40-44	385	205,2 ± 1,9	44,2 ± 0,6	21,5
45-49	327	213,4 ± 1,9	45,5 ± 0,6	21,3
50-54	340	213,2 ± 1,9	44,1 ± 0,6	20,7
55-59	261	215,0 ± 2,2	47,6 ± 0,9	22,1
60-64	131	216,6 ± 3,3	51,5 ± 1,3	23,8
65-69	105	221,0 ± 3,8	51,1 ± 1,5	23,1
70 +	119	210,3 ± 3,4	50,5 ± 1,7	24,0

± Standardabweichung

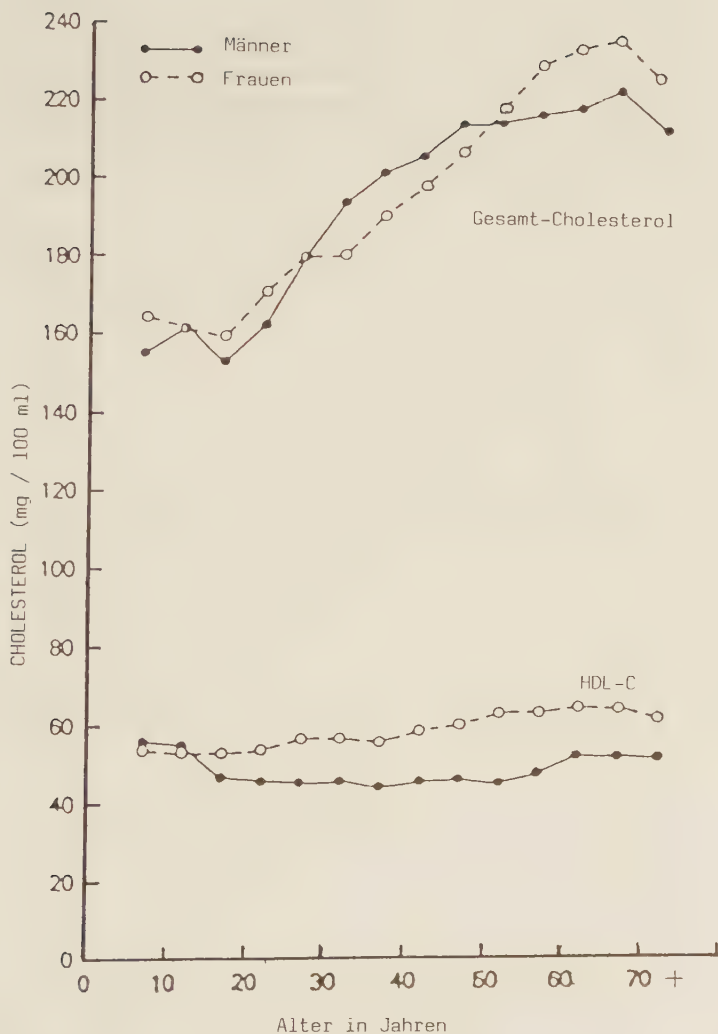
Bei Männern beträgt der durchschnittliche Serum-HDL-C-Gehalt zwischen 5 und 14 Jahren 55 mg / 100 ml. Nach dem 14. Lebensjahr fällt der Serum-HDL-C-Spiegel steil auf 44-46 mg / 100 ml ab, bleibt dann bis ins Alter von 50-54 relativ konstant und steigt ab dem 54. Lebensjahr wieder auf einen durchschnittlichen Wert von 51 mg / 100 ml an.

Vergleich der Ergebnisse von Männern und Frauen

Stellt man nun die Serum-HDL-C-Konzentrationen der beiden Geschlechter gegenüber, so sieht man, daß zwischen dem 8. und 13. Lebensjahr Jungen höhere Serum-HDL-C-Spiegel als Mädchen haben. Dagegen sind zwischen dem 6. und 8., sowie ab dem 13. Lebensjahr die Serum-HDL-C-Spiegel der Mädchen höher als die der gleichaltrigen Jungen.

Ab diesem Zeitpunkt bleibt der Serum-HDL-C-Gehalt der Frauen immer höher als der der Männer. Dabei werden die geschlechtsbedingten Differenzen in der Serum-HDL-C-Konzentration bis ins Alter von 45-54 Jahren immer größer: So ist der Serum-HDL-C-Spiegel der 45-54-jährigen Frauen um ca. 30 % höher als der von gleichaltrigen Männern. Nach dem 54. Lebensjahr werden die Unterschiede wieder kleiner; dies ist bedingt durch den Anstieg der Serum-HDL-C-Konzentration der Männer.

Figur 18 vermittelt einen optischen Eindruck von den altersbedingten Veränderungen der Serum-Cholesteroll- und Serum-HDL-C-Konzentrationen bei Frauen und Männern.



Figur 18: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Serum-Cholesterol- und Serum-HDL-C-Konzentrationen von weißen Frauen und Männern im Alter von 5-100 Jahren (122)

Zusammenfassung

Die Lipid Research Clinics Prevalence Studie bestätigt, daß die Lipoproteinmuster in beiden Geschlechtern einem steten Wandel unterworfen sind. Die Serum-HDL-C-Spiegel der Frauen verändern sich dabei anders als die der Männer.

Nachdem im vorangegangenen Kapitel verschiedene Studien und ihre Ergebnisse einzeln vorgestellt worden sind, sollen nun diese verglichen und diskutiert werden.

D i s k u s s i o n

In der Honolulu Heart Studie gehen Rhoads, Kagan (121) und ihre Mitarbeiter (9) der Frage nach, ob und wie sich die Serum-HDL-C-Konzentrationen gesunder Männer von denen Herz-krankter unterscheiden, deren Leiden auf arteriosklerotische Gefäßveränderungen beruhen. Da die Serum-HDL-C-Spiegel der gesunden Männer um ca. 11,5 % höher ist als die der kranken (Tabelle 9), kommen sie zu dem Schluß, daß das Risiko einer arteriosklerotischen Erkrankung mit steigendem Serum-HDL-C-Spiegel fällt (vgl. Figur 12).

Eine Bestätigung ihrer Schlußfolgerung erfahren die Wissenschaftler der Honolulu Heart Studie durch die Ergebnisse der Cooperative Lipoprotein Phenotyping Studie:

Castelli (22) und seine Kollegen ziehen aus der in fünf amerikanischen Städten durchgeführten Untersuchung das Fazit, daß in allen Rassen, in beiden Geschlechtern und in jedem Alter die Serum-HDL-C-Konzentration umgekehrt proportional zum Risiko ist, an Arteriosklerose zu erkranken.

Im Gegensatz zu Castelli (22), Rhoads (121) und Kagan, die von der Serum-HDL-C-Konzentration bereits an Arteriosklerose Erkrankter auf das Risiko schließen, beurteilen Gordon (53) und sein Forscherteam die Gefahren einer arteriosklerotischen Erkrankung anhand der Serum-HDL-C-Spiegel von gesunden Männern und Frauen.

Aufgrund ihrer in der Framingham Studie erzielten Daten, gelangen auch sie zu der Erkenntnis, daß das Risiko, an Arteriosklerose zu erkranken, bei einem niedrigen Serum-HDL-C-Gehalt wesentlich höher liegt als bei einem hohen Serum-HDL-C-Spiegel (Tabellen 10 und 11).

Darüber hinaus kommen die Wissenschaftler der Framingham Studie zu dem Ergebnis, daß die durchschnittliche Serum-HDL-C-Konzentration der Frauen deutlich höher und daher ihr Risiko zu erkranken wesentlich niedriger ist, als das der Männer (Tabellen 10 und 11, Figur 13).

Gordon (53) und seine Mitarbeiter finden bei Frauen in der Regel auch dann noch niedrigere Erkrankungsraten bzw. ein geringeres Risiko als bei Männern, wenn die Serum-HDL-C-Spiegel der beiden Geschlechter gleich sind.

Lediglich bei einem Serum-HDL-C-Gehalt von 25-34 mg / 100 ml (vgl. Tabellen 10 und 11, Figur 13) stellt Gordon einen höheren Prozentsatz an kranken Frauen, also ein höheres Risiko der Frauen als bei Männern fest.

Berücksichtigt man jedoch die höheren durchschnittlichen Serum-HDL-C-Konzentrationen der Frauen und vergleicht unter diesem Aspekt die maximale Erkrankungsrate der Frauen, die bei einer Serum-HDL-C-Konzentration von 25-34 mg / 100 ml liegt, mit der maximalen Erkrankungsrate der Männer, die bei

einem Serum-HDL-C-Gehalt von kleiner als 25 mg / 100 ml gefunden wird, so sieht man, daß das Risiko der Männer grundsätzlich höher ist als das der Frauen.

Um die Unterschiede in den Serum-HDL-C-Konzentrationen zwischen den beiden Geschlechtern zu verdeutlichen, können die von Rifkind (122) und seinen Kollegen in der "Lipid Research Clinics Prevalence" Studie erzielten Ergebnisse herangezogen werden.

Diese Wissenschaftler kommen zu dem Ergebnis, daß sich die Serum-HDL-C-Konzentrationen von Männern und Frauen im Laufe des Lebens unterschiedlich verändern (vgl. Tabellen 17 und 18).

In Figur 18 ist deutlich zu sehen, daß es im Zeitraum der Pubertät zu einem Übergang vom Kinder- zum Erwachsenen-HDL-Cholesterol-Muster kommt:

Zwischen dem 14. und 20. Lebensjahr fällt der Serum-HDL-C-Spiegel der männlichen Personen steil ab. Dagegen steigen die Serum-HDL-C-Spiegel der weiblichen leicht aber stetig an.

Diese unterschiedlichen Veränderungen im Serum-HDL-C-Gehalt bis ins Alter von 45-54 Jahren wird auf die Einflüsse der gonadotropen Hormone zurückgeführt: Furmann (43, 44) und Kraus (87) berichten, daß es unter der Einwirkung von Östrogen zu einem Anstieg und unter der Einwirkung von Androgenen zu einem Abfall der Serum-HDL-C-Konzentrationen kommt.

Diese Erkenntnisse bestätigen die von Barr (12), Russ (124), Nikkilä (110) und Lewis (93) gemachte Beobachtung, daß Frauen im gebärfähigen Alter höhere Serum-HDL- bzw. -HDL-C-Spiegel als Männer aufweisen.

Diese unterschiedliche Entwicklung der Serum-HDL-C-Konzentrationen bei beiden Geschlechtern bringt nach Rifkind (122) und seinen Mitarbeitern bei den von ihnen untersuchten weißen Frauen im Alter von 20-69 Jahren eine um durchschnittlich 27 % höhere Serum-HDL-C-Konzentration als bei den weißen Männern mit sich (Tabellen 17 und 18).

Auch Connor und Kollegen (23) stellten bei den zur gelben Rasse gehörigen Indianern Nordmexicos geschlechtsbedingte Differenzen im Serum-HDL-C-Gehalt fest, die jedoch wesentlich kleiner sind als die der Weißen: Die Serum-HDL-C-Spiegel der Indianerfrauen im Alter von 19-70 Jahren sind nur um durchschnittlich 7,6 % höher als die von gleichaltrigen männlichen Indianern (Tabelle 14).

Walker (160) untermauert mit seinen Untersuchungsergebnissen die Erkenntnis, daß bei Frauen höhere Serum-HDL-C-Konzentrationen zu finden sind als bei Männern: Im Alter von 16-68 Jahren ist der Serum-HDL-C-Gehalt von schwarzen Südafrikanern um durchschnittlich 14 % niedriger als die der schwarzen Frauen (Tabelle 15).

Demnach sind die geschlechtsbedingten Unterschiede in der Serum-HDL-C-Konzentration bei den Südafrikanern nur ca. halb so groß wie die der weißen Amerikaner und fast doppelt so hoch wie die der gelben Indianer.

Tyroler und seine Forschergruppe (157) bestätigen mit den Ergebnissen der Evans County Studie, daß die Unterschiede im Serum-HDL-C-Spiegel zwischen Männern und Frauen bei Weißen wesentlich größer sind als bei Schwarzen (vgl. Tabelle 17, Figur 17): Die Serum-HDL-C-Konzentration der weißen Frauen ist nach Tyroler um ca. 25 % höher als die der weißen Männer. Dagegen findet man bei den schwarzen Frauen nur einen um ca. 10 % höheren Serum-HDL-C-Spiegel als bei den schwarzen Männern.

In allen Rassen zeigt sich, daß die Serum-HDL-C-Spiegel der Frauen höher sind als die der Männer. Vergleicht man nun noch den in HDL transportierten prozentualen Anteil am gesamten Serum-Cholesterol von Männern und Frauen miteinander, so ergibt sich:

Bei den Frauen der Tarahumaras ist der in HDL enthaltene Anteil am gesamten Cholesterol um ca. 5 % höher als bei den Männern. Bei den Südafrikanerinnen ist er um ca. 10 %, bei den weißen Frauen aus Evans County um ca. 18 % und bei den schwarzen Frauen aus Evans County um ca. 4 % höher als bei den Männern.

In allen Rassen ist somit bei den Frauen auch der in HDL transportierte Anteil am Serum-Cholesterol höher als bei den Männern.

Wenn, wie Miller, Castelli, Rhoads, Kagan, Gordon und Tyroler behaupten, das Risiko einer arteriosklerotischen Erkrankung umgekehrt proportional zum Serum-HDL-C-Spiegel ist, beinhaltet bereits die Zugehörigkeit zum männlichen Geschlecht ein erhöhtes Risiko.

Da bisher die Gefahr, an Arteriosklerose zu erkranken, allein von den Serum-HDL-C-Konzentrationen abgeleitet worden ist, sind die Ergebnisse der Studien interessant, die in Völkern durchgeführt wurden, in denen keine oder nur in geringer Anzahl derartige Erkrankungen auftreten, d. h. das Risiko zu erkranken so gut wie Null ist.

Die schwarze Bevölkerung Südafrikas hat nach den Ergebnissen von Walker und Walker (160) mit einem durchschnittlichen Wert von 60 mg / 100 ml (vgl. Tabelle 15) wegen des Fehlens von Arteriosklerose erwartungsgemäß hohe Serum-HDL-C-Spiegel.

Dagegen überraschen die Durchschnittswerte der schwarzen Ostafrikaner (vgl. S. 84), die von Robinson (123) mit 40,5 mg / 100 ml angegeben werden, ebenso, wie die von Connor (23) und seinen Mitarbeitern bei den mexikanischen Indianern ermittelten Serum-HDL-C-Konzentrationen, die mit durchschnittlich 25 mg / 100 ml extrem niedrig sind (vgl. Tabelle 14).

Vergleicht man nun die Ergebnisse dieser drei Völker, bei denen so gut wie keine arteriosklerotisch bedingten Erkrankungen auftreten, miteinander, so ergibt sich, daß die Serum-HDL-C-Spiegel der Südafrikaner ca. 2,5 mal so hoch sind wie die der Tarahumaras und ca. 1,5 mal so hoch sind wie die der Maasai, deren Serum-HDL-C-Gehalt ca. 1,6 mal so hoch ist wie die der Tarahumaras.

Connor und die an der "Tarahumara Studie" beteiligten Wissenschaftler führen die niedrigen Serum-HDL-C-Spiegel auf die Ernährungsgewohnheiten der Indianer zurück.

Sie finden für diese Begründung durch Sachs, et al (125) Bestätigung, der amerikanische Vegetarier unter anderem auf ihre Serum-HDL-C-Konzentrationen hin untersuchte: Sachs fand bei diesen einen durchschnittlichen Serum-HDL-C-Gehalt von 42 mg / 100 ml und bei Vergleichspersonen, die auch Nahrung tierischer Herkunft zu sich nehmen einen durchschnittlichen Serum-HDL-C-Spiegel von 49 mg / 100 ml.

Dies zeigt, daß die Serum-HDL-C-Konzentration der Vegetarier um ca. 17 % niedriger ist als die derer, die auch tierische Nahrung zu sich nehmen.

Dabei werden bei den Vegetariern ca. 33 % des gesamten Serum-Cholesterols in HDL transportiert, während es bei den Personen, die auch tierische Produkte zu sich nehmen, nur ca. 27 % sind.

Obwohl die Serum-HDL-C-Konzentrationen der Vegetarier eindeutig niedriger sind als die der Vergleichspersonen, wird bei ihnen dennoch relativ mehr Cholesterol in HDL transportiert als bei denen, die nicht auf tierische Nahrung verzichten.

Steinberg (150) berichtet ebenfalls, daß eine Ernährung, die wenig Cholesterol und nur geringe Mengen an gesättigten Fettsäuren enthält, niedrige Serum-HDL-C-Spiegel mit sich bringt.

Im Widerspruch dazu stehen die Werte der Südafrikaner, die trotz annähernd gleicher Ernährungsgewohnheiten wie die mexikanischen Indianer mehr als doppelt so hohe Serum-HDL-C-Konzentrationen wie diese haben.

Daraus kann man ableiten, daß sich die niedrigen Serum-HDL-C-Spiegel der Tarahumaras nicht allein durch ihre Nahrung erklären lassen, sondern daß sie möglicherweise auch genetisch bedingt sind.

Einen weiteren Anhaltspunkt, der darauf hinweist, daß genetische Faktoren die Serum-HDL-C-Konzentrationen zumindest mitbestimmen könnten, ist die Tatsache, daß trotz der außerordentlichen körperlichen Aktivitäten der Tarahumaras ihr Serum-HDL-C-Gehalt extrem niedrig ist. Enger (31) und Hulley (67) berichten, daß die Serum-HDL-C-Konzentrationen norwegischer Skilangläufer und amerikanischer Langstreckenläufer mit durchschnittlich 64 mg / 100 ml deutlich höher sind als die ihrer nicht Sport treibenden Landsleute.

Woods (161) und Lopez-S (94) bestätigen die Beobachtung, daß körperliche Ertüchtigung zu einer Erhöhung der Serum-HDL-C-Konzentration führt.

Der Vergleich der drei Naturvölker, die eine nahezu absolute Resistenz gegenüber arteriosklerotischen Erkrankungen zeigen, führt zu zweierlei Feststellungen:

Erstens ist das Ausmaß der Beeinflussung der Serum-HDL-C-Spiegel durch die Lebensumstände nicht beurteilbar. Zweitens kann man aus der Tatsache, daß trotz großer Unterschiede in den Serum-HDL-C-Konzentrationen das Risiko in allen drei Völkern gleich ist, schließen, daß die Serum-HDL-C-Spiegel nicht entscheidend für das Erkrankungsrisiko sind, sondern auch genetische Faktoren eine Rolle spielen müssen.

Auch Tyroler und sein Forscherteam (157) führen in der Evans County Studie die Unterschiede in der Serum-HDL-C-Konzentration zwischen Schwarzen und Weißen auf genetische Faktoren zurück:

Bei völlig gleichen Lebensbedingungen sind die Serum-HDL-C-Spiegel der Schwarzen um durchschnittlich 11,5 % höher als die der Weißen. Dabei ist der prozentuale Anteil des in HDL transportierten Cholesterols bei den Weißen (24,4 %) um 15 % niedriger als bei den Schwarzen (28,1 %) (vgl. Tabelle 16, Figur 16).

Wie Castelli (22) begründet auch Tyroler (157) die niedrigere Erkrankungsrate der Schwarzen mit ihrem höheren Serum-HDL-C-Gehalt.

Forde (36), Thelle (156) und die an der Tromso Heart Studie mitwirkenden Wissenschaftler wiederum stellen fest, daß trotz annähernd gleicher Serum-HDL-C-Spiegel die Erkrankungsraten unterschiedlich hoch sein können:

Bei den Lappen finden sie wesentlich weniger Krankheitsfälle als bei den Norwegern und Finnen, obwohl alle drei Volksgruppen der weißen Rasse angehören, im gleichen Gebiet und unter den gleichen Lebensbedingungen leben.

Der Vergleich der in den verschiedenen Studien gewonnenen Ergebnisse macht zwei Phänomene sichtbar:

Zum einen ist bei gleichem bzw. annähernd gleichem Serum-HDL-C-Spiegel das Risiko, an Arteriosklerose zu erkranken, unterschiedlich hoch (vgl. Framingham-Studie: Männer/Frauen, Tromso Heart Studie). Zum anderen sind die Erkrankungsraten so gut wie gleich, obwohl die Serum-HDL-C-Konzentrationen völlig unterschiedlich sind (vgl. Tarahumara-Indianer, Südafrikaner, Ostafrikaner).

Diese widersprüchlichen Beobachtungen zeigen, daß es den Wissenschaftlern bis heute noch nicht gelungen ist, die Bedeutung der High Density Lipoproteine bzw. der Serum-HDL-C-Konzentrationen bei der Ätiologie der Arteriosklerose zu klären.

Wenn es auch Anhaltspunkte gibt - die ein Teil der Wissenschaftler schon als Beweis ansehen -, daß hohe Serum-HDL-C-Spiegel das Risiko einer arteriosklerotischen Erkrankung vermindern und ein niedriger es erhöht, so gibt es auch Hinweise darauf, daß die Serum-HDL-C-Konzentration in keinem Zusammenhang mit der Erkrankungsrate steht. Die Allgemeingültigkeit von Millers Hypothese (103, 105), daß das Risiko, an Arteriosklerose zu erkranken, umgekehrt proportional zur Serum-HDL-C-Konzentration ist, ist somit widerlegt, was jedoch nicht bedeutet, daß sie ihre Gültigkeit völlig verloren hat.

Ebenso unbeantwortet ist die Frage, inwieweit Umwelteinflüsse und Lebensbedingungen sowie genetische Faktoren, wie Zugehörigkeit zu einem Geschlecht, einer Rasse oder einem Volk sich auf den Serum-HDL-C-Spiegel auswirken.

Um noch einmal die vielen offenen Fragen und Ungereimtheiten zu unterstreichen, sei nochmals auf die Naturvölker verwiesen, deren Resistenz gegenüber arteriosklerotischen Erkrankungen wahrscheinlich genetisch bedingt ist und nicht auf ihren Lebensbedingungen beruht. Unwahrscheinlich dagegen ist es, daß die Resistenz der Alkoholiker, der Epileptiker, die mit Phenobarbiturat- oder Phenytoin-Präparaten behandelt werden, oder der Arbeiter, die in der Insektenvernichtungsmittelindustrie beschäftigt und chlorierten Hydrocarbonaten ausgesetzt sind, genetisch bedingt ist.

Vielmehr nimmt Nikkilä (111) an, daß Phenobarbiturate und Phenytoin ebenso wie Alkohol und chlorierte Hydrocarbonate eine Hypertrophie der Lebermikrosomen induzieren. Aufgrund dieser Hypertrophie wird seiner Meinung nach die Sekretion von High Density Lipoproteinen stimuliert, so daß es zu einer Erhöhung der Serum-HDL-Konzentration kommt.

Um seine Hypothese zu prüfen, bestimmte Nikkilä unter anderem die Serum-Cholesterol-Konzentration und die Verteilung des Cholesterols zwischen LDL und HDL von Epileptikern, die regelmäßig mit Phenytoin-Präparaten behandelt wurden, und von gesunden Vergleichspersonen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 20 zusammengefaßt.

Tabelle 20: Durchschnittliche Serum-Cholesterol-Konzentration und Verteilung des Cholesterols zwischen LDL und HDL bei Epileptikern, die mit Phenytoin behandelt werden und bei gesunden Vergleichspersonen

	Gesamt	Cholesterol Fraktion	
		mg / 100 ml	
		LDL	HDL
Männer:			
Epileptiker	263,2 + 54,2	170,3 + 50,7	65,8 + 19,7
Gesunde	159,3 + 50,3	182,3 + 48,8	49,5 + 13,2
Frauen:			
Epileptiker	232,2 + 58,1	144,4 + 55,7	72,4 + 19,7
Gesunde	259,3 + 54,2	190,0 + 53,0	53,8 + 12,0

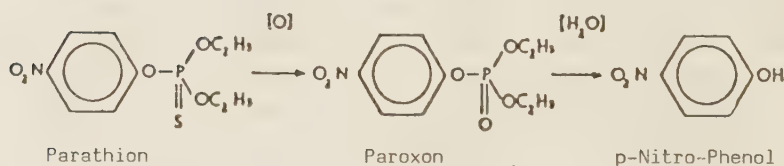
Werte von Nikkilä (111)

Wie aus Tabelle 20 zu ersehen ist, sind bei beiden Geschlechtern die Serum-HDL-Cholesterol-Konzentrationen der Epileptiker deutlich höher als die Serum-HDL-Cholesterol-Spiegel der gesunden Vergleichspersonen.

Diese Ergebnisse bestätigen Nikkiläs Hypothese. Das geringe Risiko der Epileptiker, an Arteriosklerose zu erkranken, führt er daher auch nicht auf genetische Faktoren, sondern auf den relativ hohen Serum-HDL-Gehalt der Epileptiker zurück.

In der letzten Zeit wird in der Literatur die Frage erörtert, ob es sich bei der Serum-Arylesterase (Paraoxonase) um ein High Density Lipoprotein handeln kann.

Durch Katalyse der Serum-Arylesterase wird bei Menschen und Säugetieren Paroxon - eine Anti-Cholinesterase-Verbindung, die organisch gebundenen Phosphor enthält - zu p-Nitro-Phenol hydrolysiert (118). Das biologisch wirksame Paroxon entsteht durch mitochondriale Oxidation des biologisch inerten Insekticids Parathion (42).



Figur 19: Biotransformation von Parathion und Paroxon
(Playfer, 118)

Das natürliche Substrat der Serum-Arylesterase konnte noch nicht ermittelt werden. Ebenso ist die physiologische Funktion dieses Enzyms in vivo noch unklar. Möglicherweise werden auch andere Anti-Cholinesterase-Verbindungen, die eine ähnliche Struktur wie Paroxon aufweisen und ebenfalls organisch gebundenen Phosphor enthalten, unter dem Einfluß der Serum Arylesterase abgebaut (59, 112, 126).

Im Gegensatz zu den High Density Lipoproteinen, bei denen die Frage noch offen ist, ob die Serum-HDL-Konzentration genetisch bedingt ist, erscheint es als sehr wahrscheinlich, daß die Konzentration der Serum Arylesterase (Paraoxonase) genetisch festgelegt ist.

Geldmacher - von Mallinckrodt (47, 48, 49) und ihre Mitarbeiter bestimmten mit Hilfe des Anti-Cholinesterase-Verfahrens die Aktivität der Serum-Arylesterase (Paraoxonase) von nicht verwandten Personen. Dabei zeigte sich für die Aktivität dieses Enzyms ein trimodaler Polymorphismus, der eine Einteilung der Enzymaktivität in niedrig, mittelhoch und hoch zuläßt. Da die Aktivität eines Enzyms ein Maß für die Enzymkonzentration ist, waren die Serum-Arylesterase-Spiegel der Testpersonen niedrig, mittelhoch oder hoch.

Playfer (118) bestimmte ebenfalls die Aktivität der Serum Arylesterase. Mit seinem Verfahren (photometrische Messung der Enzymaktivität durch Spaltung von p-Nitro-Phenol) konnte er jedoch nur einen bimodalen Polymorphismus entdecken, d. h. bei seinen Testpersonen fand er niedrige und hohe Serum Arylesterase Konzentrationen.

Aufgrund von Studien von Familien mit Kindern hält Geldmacher - von Mallinckrodt (47, 49) es für sehr wahrscheinlich, daß ein autosomal dominanter Erbfaktor für die Aktivität und damit für die Höhe des Serum-Arylesterase-Spiegels verantwortlich ist.

Auch Playfer (118) führt die unterschiedlichen Enzymaktivitäten bzw. die Serum-Arylesterase-Konzentration auf einen autosomalen Erbvorgang zurück.

Weder Geldmacher - von Mallinckrodt (49) noch Playfer (118) konnten im Rahmen ihrer Studien altersabhängige Veränderungen in der Aktivität bzw. der Konzentration der Serum-Arylesterase (Paraoxonase) feststellen.

Diese Erkenntnis deckt sich nicht mit der von Rifkind (122) gemachten Beobachtung, daß der Serum-HDL-Spiegel bei beiden Geschlechtern einem steten Wandel unterworfen ist.

Mit zunehmendem Alter verändert sich dabei die Serum-HDL-Konzentration bei Männern und Frauen unterschiedlich, so daß sich deutliche Differenzen im Serum-HDL-Gehalt zwischen den Geschlechtern ergeben.

Playfer (118) fand zwar bei Frauen einen höheren durchschnittlichen Serum-Arylesterase-Gehalt, doch sind die Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern nicht signifikant.

Untersuchungen, ob sich die Serum-Arylesterase-Konzentration ebenso wie die Serum-HDL-Spiegel durch körperliche Ertüchtigung beeinflussen läßt (vgl. norwegische Skilangläufer, Enger (31) und amerikanische Langsteckenläufer, Hulley (67)) wurden noch nicht durchgeführt. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, daß sich sportliche Aktivitäten nicht auf den Serum-Arylesterase-Gehalt auswirken.

Beurteilt man die Zugehörigkeit der Serum-Arylesterase zu den High Density Lipoproteinen im Hinblick darauf, daß die Konzentration dieses Enzyms höchstwahrscheinlich durch einen autosomalen Erbfaktor bestimmt wird, es dagegen fraglich ist, ob der Serum-HDL-Spiegel genetisch determiniert ist, so sollte der Schluß gezogen werden können, daß die Serum-Arylesterase nicht den High Density Lipoproteinen zuzurechnen ist.

Da sich auch weder das Alter, noch das Geschlecht, noch sportliche Aktivitäten auf den Serum-Arylesterase-Gehalt auswirken, die Serum-HDL-Konzentration dagegen alters-, geschlechts- und bewegungsbedingten Veränderungen unterliegt, scheint es ebenfalls naheliegend, daß die Serum-Arylesterase nicht zur Familie der High Density Lipoproteinen gehört.

Bis zur endgültigen Klärung der Frage, ob die Serum-Arylesterase ein High Density Lipoprotein ist, müssen die Ergebnisse weiterer Studien und Untersuchungen noch abgewartet werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Arbeit befaßt sich mit den in der Literatur erschienenen Informationen über die Struktur der High-Density-Lipoprotein-Moleküle und stellt verschiedene Molekül-Modelle vor. Ferner setzt sie sich mit der Bedeutung der High-Density-Lipoproteine bei der Entstehung von arteriosklerotischen Erkrankungen auseinander, wobei an Hand von Studien aus der Literatur die Hypothese geprüft wird, ob hohe Serum-HDL- bzw. Serum-HDL-Cholesterol-Konzentrationen das Risiko einer Arteriosklerose vermindern, und niedrige Serum-HDL-Spiegel es erhöhen. Darüber hinaus werden die geschlechts-, alters- und bewegungsbedingten Veränderungen des Serum-HDL-Gehalts zur Erörterung der Frage herangezogen, ob das Enzym Serum Arylesterase (Paraoxonase) zur Familie der High-Density-Lipoproteine gehört.

Gestützt auf die bis heute gewonnenen Kenntnisse von den HDL-Molekülen, ihre Zusammensetzung, chemische und molekulare Eigenschaften der Lipid- und Proteinkonstituenten ergibt sich für das HDL-Molekül folgende Vorstellung:

High-Density-Lipoproteine sind kugelförmige, mizellare Partikel mit einem apolaren Kern, der einen Radius von $40 \pm 2 \text{ \AA}$ aufweist, und einer diesen Kern umgebenden 11-14 $\text{\AA}$ dicken Außenschale. Proteine und polare Lipide (Phospholipide und Cholesterol) befinden sich in der Außenschale des Partikels. Die nicht polaren Lipide (Cholesterylester und Triglyceride) sind im hydrophoben Kern lokalisiert.

Diese Vorstellung vom Bau des HDL-Moleküls stellt die Basis für verschiedene Molekül-Modelle dar. Da es mit den heute zur Verfügung stehenden Verfahren und Techniken nicht möglich ist, die exakte Orientierung der Apoproteine und Phospholipide innerhalb des HDL-Moleküls zu klären, besteht der wesentliche Unterschied zwischen den verschiedenen Molekül-Modellen im Verlauf der Phospholipide zu den Apoproteinen. Daraus resultiert, daß die Frage, ob es sich beim Phospholipid-Protein-Bindungsmechanismus um Ionenbindungen oder um hydrophobe Kräfte handelt, bislang ungeklärt und umstritten ist.

Ebenso unklar ist die Bedeutung der Serum-HDL- bzw. HDL-C-Konzentration für die Entstehung von arteriosklerotischen Erkrankungen. Wenn es auch Anhaltspunkte dafür gibt, daß das Risiko einer Erkrankung mit steigendem Serum-HDL-C-Spiegel fällt, so gibt es ebenfalls Hinweise darauf, daß kein Zusammenhang zwischen Serum-HDL-C-Gehalt und Erkrankungsrate besteht: So findet man bei annähernd gleicher Serum-HDL-C-Konzentration unterschiedlich hohe Erkrankungsraten. Dagegen kann das Risiko einer Erkrankung annähernd gleich sein, obwohl im Serum-HDL-C-Gehalt signifikante Unterschiede bestehen.

Da die Serum-HDL-Konzentration von Rasse, Geschlecht, Alter und Lebensumständen mitbestimmt werden kann, das Ausmaß der Beeinflussung jedoch nicht beurteilt werden kann, muß in Erwägung gezogen werden, ob das Risiko einer arteriosklerotischen Erkrankung nicht auch genetisch bedingt ist.

Im Gegensatz zu den High-Density-Lipoproteinen unterliegt die Serum Arylesterase (Paraoxonase) keinen geschlechts-, alters- und bewegungsbedingten Veränderungen. Es erscheint als sehr wahrscheinlich, daß die Konzentration dieses Enzyms allein durch einen autosomalen Erbvorgang determiniert ist. Daher ist anzunehmen, daß die Serum Arylesterase nicht der Familie der High-Density-Lipoproteine zuzurechnen ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Alaupovic, P., D. M. Lee, W. J. McConathy:
Studies on the composition and structure of plasma lipoproteins. Distribution of lipoprotein families in major density classes of normal human plasma lipoproteins, *Biochim. Biophys. Acta* 260: 689 (1972)
- 2 Andrews:
Interactions of apoprotein from porcine high density lipoprotein with dimyristoyl lecithin. 2. Nature of lipid-protein interaction, *Eur. J. Biochem.* 64 (2), 549 (1976)
- 3 Ashworth, L. A. E., C. Green:
The action of enzymes of human α -lipoprotein, *Biochem. J.* 89: 561 (1963)
- 4 Assmann, G., H. B. Brewer, Jr.:
Lipid-protein interaction in high density lipoproteins, *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 71: 989 (1974)
- 5 Assmann, G., E. A. Sokoloski, H. B. Brewer, Jr.:
 ^{31}P nuclear magnetic resonance spectroscopy of native and recombined lipoproteins, *Proc. Natl. Acad. Sci. US* 71: 549 (1974)
- 6 Atkinson, D., M. A. F. Davis, R. B. Leslie:
The structure of the high density lipoprotein (HDL₃) from porcine plasma, *Proc. Roy. Soc. London, Ser. B.* 186: 165 (1974)
- 7 Avila, E. M., J. A. Hamilton, J. A. K. Harmony, A. Allershand, E. H. Cordes:
Natural abundance ^{13}C nuclear magnetic resonance studies of human plasma high density lipoproteins, *J. Biol. Chem.* 253 (11): 3983 (1978)
- 8 Bailey, J. M.: Lipid metabolism in cultured cells. 4. Serum alpha-globulin and cellular cholesterol exchange, *Exp. Cell. Res.* 37: 175 (1965)

- 9 Baker H. N., A. M. Gotto, Jr., R. L. Jackson:
The primary structure of human plasma high density apolipoprotein glutamine I (apo A-I). II. The amino acid sequence and alignment of cyanogen bromide fragments IV, III and I, J. Biol. Chem. 250: 2725 (1975)
- 10 Baker, H. N., R. L. Jackson, A. M. Gotto, Jr.:
Isolation and characterization of the cyanogen bromide fragments from the high density apolipoprotein glutamine I, Biochemistry 12: 3866 (1973)
- 11 Balkan, B., C. Snow:
Anthropological and physiological observations on Tarahumara endurance runners, Am. J. Phy. Acta 23: 293 (1965)
- 12 Barr, D. P., E. M. Russ, H. A. Eder:
Protein-lipid-relationships in human plasma, Am. J. Med. 11: 480 (1951)
- 13 Barratt, M. D., R. A. Badley, R. B. Leslie:
The interaction of apoprotein from porcine high density lipoprotein with dimyristoylphosphatidylcholine. Electron spin resonance and fluorescent probe studies, European J. Biochem. 48: 595 (1974)
- 14 Biermann, E. L., D. Porte Jr., D. D. O'Hara, M. Schwartz, F. C. Wood Jr.:
Characterization of fat particles in plasma of hyperlipaemic subjects maintained on fat-free high carbohydrate diets, J. Clin. Invest. 44, 261 (1965)
- 15 Blaton, V., R. Vercaemst, N. Vandecasteele, H. Caster, H. Peters:
Isolation and partial characterization of chimpanzee plasma high density lipoproteins and their apolipoproteins. Biochemistry 13: 1127
- 16 Brewer, H. B. Jr., T. Fairwell, A. La Rue, R. Ronan, A. Houser, T. Bronzert:
The amino acid sequence of human apo A-I, an apolipoprotein isolated from high density lipoproteins, Biochem. Biophys. Res. Commun 80: 623 (1978)

- 17 Brewer, H. B. Jr., S. E. Lux, R. Ronan, K. M. John:
Amino acid sequence of human apo LP-Gln-II (Apo A-II), an apolipoprotein isolated from the high-density lipoprotein complex, Proc. Natl. Acad. Sci. US 69: 1304 (1972)
- 18 Brewer, H. B. Jr., R. Shulman, P. Herbert, R. Ronan, K. Wehrly:
The complete amino acid sequence of alanine apolipoprotein (apo C-III), an apolipoprotein from human plasma very low density lipoproteins, J. Biol. Chem. 249, 4975 (1974)
- 19 Brewer, H. J., et al:
The amino acid sequence of human APO A-I, an apolipoprotein isolated from high density lipoproteins, Biochem. Biophys. Res. Commun. 80 (3): 623 (1978)
- 20 Brown, M. S., M. L. Baginsky:
Inhibition of lipoprotein lipase by an apoprotein of human very low density lipoprotein, Biochem. Biophys. Res. Commun 46: 375 (1972)
- 21 Camejo, G.: The structure of human high density lipoprotein: a study of the effect of phospholipase A and trypsin on its components and of the behavior of the lipid and protein moieties at the air-water-interphase, Biochim. Biophys. Acta 175: 290 (1969)
- 22 Castelli, W. P., J. T. Doyle, T. Gordon, C. G. Hames, M. C. Hjortland, S. B. Hulley, A. Kagan, W. J. Zukel:
HDL-cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study, Circulation 55: 767 (1977)
- 23 Connor, W. E., M. T. Cerqueira, R. W. Connor, R. B. Wallace, R. Malinow, H. R. Casdorp:
The plasma lipids and lipoproteins and diet of the Tarahumara Indians in Mexico, Am. J. Clin. Nutr. 31: 1131 (1978)
- 24 Davis, M. A., F. R. Henry, R. B. Leslie:
Comparative studies on porcine and human high density lipoprotein, Comp. Biochem. Physiol. 47 B: 831 (1974)

- 25 Delahunty, T. H., H. N. Baker, A. M. Gotto, Jr., R. L. Jackson:
The primary structure of human plasma high density apolipoprotein glutamine I (apo A-I). I. The amino acid sequence of cyanogen bromide fragment II, J. Biol. Chem. 250: 2718 (1975)
- 26 Don M. M., J. M. Colin, D. J. Winzor:
Further evidence for the concept of bovine plasma arylesterase as a lipoprotein, Biochem. J. 151: 625 (1975)
- 27 Edelstein, C., C. T. Lim, A. M. Scanu:
On the subunit structure of human high density lipoprotein. I. A study of its major polypeptide component (Sephadex, fraction III), J. Biol. Chem. 247: 5842 (1972)
- 28 Edelstein, C., C. T. Lim, A. M. Scanu:
The serum high density lipoproteins of Macacus rhesus. II. Isolation, purification and characterization of their two major polypeptides, J. Biol. Chem. 248: 7633 (1973)
- 29 Edelstein, C., C. Noyes, A. M. Scanu:
Isolation and characterization of the cyanogen bromide fragments from apolipoprotein A-II of Macacus rhesus serum high density lipoproteins: comparison with the human product, Fed. European Biochem. Soc. Letters 38: 166 (1974)
- 30 Edelstein, C., F. J. Kézdy, A. M. Scanu, B. W. Shen:
Apolipoproteins and the structural organization of plasma lipoproteins: human plasma high density lipoprotein-3, J. Lipid. Rs. 20 (2): 143 (1979)
- 31 Enger, S. C., E. J. Herbjørnsen, A. Fretland:
High density lipoprotein (HDL) and physical activity: the influence of physical exercise, age and smoking on HDL-Cholesterol and the HDL-/total cholesterol ratio, Scand. Lab. Clin. Invest. 37: 251 (1977)
- 32 Eisenberg, S. R. J. Levy:
Lipoprotein Metabolism, Adv. Lipid Rs. 15: 1 (1975)

- 33 Fridge, N.: The isolation properties of big plasma lipoproteins and partial characterization of their apoproteins, *Biochem. Biophys. Acta* 295: 258 (1973)
- 34 Fielding, C. J., V. G. Shore, P. E. Fielding:
A protein cofactor of lecithin: cholesterol acyltransferase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46: 1493 (1972)
- 35 Finer, E. G., R. Henry, R. B. Leslie, R. N. Robertson:
NMR studies of pig low and high density serum lipoproteins. Molecular motions and morphology, *Biochim. Biophys. Acta* 380: 320 (1975)
- 36 Førde, O. H., C. S. Thelle, N. E. Miller, O. D. Mjøs:
The Trømsø Heart Study. Distribution of serum cholesterol between high density lipoproteins in subjects of Norse, Finnish and Lappish ethnic origin, *Acta Med. Scand.* 203 (1-2): 21 (1978)
- 37 Formisano, S., H. B. Brewer, Jr., J. C. Osborne, Jr.:
Effect of pressure and ionic strength on the selfassociation of Apo A-I from human high density lipoprotein complex, *J. Biol. Chem.* 253: 354 (1978)
- 38 Forte, T., A. Nichols:
Electron microscopic studies on the reassembly of plasma high density lipoproteins, in: *Die Lipoproteine des Blutes*, Darmstadt: Steinkopff Verlag, 138 (1973)
- 39 Forte, T. M., A. V. Nichols, E. L. Gong, S. Lux, R. J. Levy:
Electron microscopic study on reassembly of plasma high density apoprotein with various lipids, *Biochim. Biophys. Acta* 248: 318 (1971)
- 40 Forte, T., E. Gong, A. V. Nichols:
Interaction by sonication of C-apolipoproteins with lipid: an electron microscopic study, *Biochim. Biophys. Acta* 337: 169 (1974)
- 41 Forte T., A. V. Nichols:
Application of electron microscopy to the study of plasma lipoprotein structure, *Advan. Lipid. Res.* 10: 1 (1972)

- 42 Fucutu, T. R., R. L. Metcalf:
Metabolism of insecticides in plants and animals, *Annals of the New York Academy of Science* 160: 97 (1969)
- 43 Furmann, R. H., P. Alaupovic, R. P. Howard:
Effects of androgens and estrogens on serum lipids and the composition and concentration of serum lipoprotein in normolipidic and hyperlipidic states, *Prog. biochem. Pharmacol* 2: 215 (Karger, Basel 1967) (1967)
- 44 Furmann, R. H., P. Alaupovic, R. H. Bradford, R. P. Howard:
Gonadal hormones, blood lipids and ischaemic heart disease, *Prog. biochem. Pharmacol*, 4: 334 (Karger, Basel 1968) (1968)
- 45 Ganesan, D., H. B. Bass:
Isolation of C-I and C-II activated lipoprotein lipases and protamine insensitive triglyceride lipase by heparin-Sepharose affinity chromatographie, *Fed. European Biochem. Soc. Letters* 53: 1 (1975)
- 46 Ganesan, D., R. H. Bradford:
Isolation of apolipoprotein - free lipoprotein lipase from human postheparin plasma, *Biochem. Biophys. res. Commun* 43: 544 (1971)
- 47 Geldmacher - v. Mallinckrodt, M., H. H. Lindorf, M. Peteryi, M. Flügel, T. Fischer, T. Hiller:
Genetisch determinierter Polymorphismus der menschlichen Paraoxonase (EC 3.1.1.2): Diskussionsbemerkung, Schlußwort, *Human-genetik* 19, 353 (1973)
- 49 Geldmacher - v. Mallinckrodt, G. Hommel, J. Dumbach:
On the genetics of human serum paraoxonase, *Hum. Genet.* 50: 313 (1979)
- 50 Glomset, J. A.: Physiological role of lecithin: cholesterol acyltransferase, *Am. J. Clin. Nutr.* 23: 1129 (1970)
- 51 Glomset, J. A.: The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction, *J. Lipid Res.* 9: 155 (1968)

- 52 Glonek, T., T. O. Henderson, A. W. Kruski, A. M. Scanu:
¹³P nuclear magnetic resonance: application to the study of human serum high density lipoproteins, *Biochim. Biophys. Acta* 348: 155 (1974)
- 53 Gordon, T., W. P. Castelli, M. C. Hjortland, W. B. Kannel, T. R. Dawber:
 High density lipoproteins as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study, *Am. J. Med.* 62: 707 (1977)
- 54 Gotto, A. M. Jr., R. L. Jackson:
 Plasma lipoproteins: recent developments, *Advances in Experimental Medicine and Biology* 82: 15 (1977)
- 55 Groom, D.: Cardiovascular observations on Tarahumara Indian - runners - the modern Spartans, *Am. Heart J.* 81: 304 (1971)
- 56 Gwynne, J., H. B. Brewer, H. Edelhoch:
 The molecular properties of apo A-I from human high density lipoproteins, *J. Biol. Chem.* 249: 2411 (1974)
- 57 Gwynne, J., H. B. Brewer, H. Edelhoch:
 The molecular properties of apo A-I from human plasma high density lipoproteins, *J. Biol. Chem.* 250: 2269 (1975)
- 58 Haddam, R., R. Helio, D. G. Dervichian:
 Analyse per litrimetrie et par microscopie electronique de la structure moleculaire des lipoproteins après dissection enzymatique, *Biochimie* 56: 255 (1974)
- 59 Hartley, G. S., T. F. West:
 Chemicals for pest control Pergamon, Oxford, 64 (1969)
- 60 Havel, R. J.: Lipoprotein and lipid transport, *Adv. Exp. Med. Biol.* 63: 37 (1975)
- 61 Havel, R. J., C. J. Fielding, T. Olivecrona, V. G. Shore, P. E. Fielding, T. Egelrud:
 Cofactor activity of protein components of human very low density lipoproteins in the hydrolysis of triglycerides by lipoprotein lipases from different sources, *Biochemistig* 12: 1828 (1973)

- 62 Havel, R. J., V. G. Shore, B. Shore, D. M. Bier:
Role of the specific glycopeptides of
human serum lipoproteins in the activation
of lipoprotein lipase, *Circulation Res.*
27: 595 (1970)
- 63 Havel, R. J., P. Kane:
Primary dysbetalipoproteinemia: predomi-
nance of a specific apoprotein species in
triglyceride - rich lipoproteins, *Proc.*
Natl. Acad. Sci. US 70: 2015 (1973)
- 64 Herbert, P. N., H. G. Windmüller, T. P. Bersot, R. S.
Shulman:
Characterization of the rat apolipopro-
teins. 1. The low molecular weight pro-
teins of rat plasma high density lipo-
proteins, *J. Biol. Chem.* 249: 5718 (1974)
- 65 Hoff, H. F., J. D. Morrisett, A. M. Gotto, Jr.:
Interaction of phosphatidylcholin and
apolipoprotein-alanine: electron micros-
copic studies, *Biochim. Biophys. Acta* 296:
653 (1973)
- 66 Hrdlicka, A.: Physiological and medical observations
among the Indians of southwestern United
States and northern Mexico, Washington D.
C.: Smithsonian Institute Bureau of
American Ethnology, Bulletin No. 34: 1908
- 67 Hulley, S. B., R. Cohen, G. Widdowson:
Plasma high density lipoprotein choleste-
rol level. Influence of risk factor inter-
vention, *J. Am. Med. Assoc.* 238: 2269
(1977)
- 68 Jackson, R. L., J. D. Morrisett, A. M. Gotto, Jr.:
Lipoprotein structure and metabolism,
Physiol. Rev. 56: 259 (1976)
- 69 Jackson, R. L., H. N. Brewer, Jr., O. D. Taunton, L. C.
Smith, C. W. Garner, A. M. Gotto, Jr.:
A comparison of the major apolipoprotein
from pig and human high density lipopro-
teins, *J. Biol. Chem.* 248: 2639 (1973)
- 70 Jackson, R. L., O. Stein, A. M. Gotto, Jr., Y. Stein:
A comparative study on the removal of
cellular lipids from Landschütz ascites
cells by human plasma apolipoproteins, *J.*
Biol. Chem. 250: 7204 (1975)

- 71 Jackson, R. L., A. M. Gotto:
Phospholipids in biology and medicine, Neu
Engl. J. Med. 290, 24 (1974)
- 72 Jackson, R. L., A. M. Gotto:
A study of the cystine containing apolipo-
protein of human plasma high density
lipoproteins: characterization of cyanogen
bromide and tryptic fragments, Biochim.
Biophys. Acta 28², 36 (1972)
- 73 Jackson, R. L., H. N. Baker, J. S. K. David, A. M. Gotto:
Isolation of a helical, lipid-binding
fragment from the human plasma high
density lipoprotein apo-LP-Gln-I, Biochem.
Biophys. Res. Commun 49: 1444 (1972)
- 74 Jackson, R. L., J. C. Morrisett, H. J. Pownall, A.M. Gotto:
Human high density lipoproteins apolipo-
protein glutamine. II. The immunochemical
and lipid-binding properties of apolipo-
protein glutamine II derivatives, J. Biol.
Chem. 248: 5218 (1973)
- 75 Jackson, R. L., J. I. Sparrow, H. N. Bauer, J. D. Morris-
sett, O. D. Taunton, A. M. Gotto Jr.:
The primary structure of apolipoprotein-
serine, J. Biol. Chem. 249: 7204 (1974)
- 76 Jackson, R. L., H. N. Baker, E. B. Gilliam, A. M. Gotto,
Jr.:
Primary structure of very low density
apolipoprotein C-II of human plasma, Proc.
Natl. Acad. Sci. US 74: 1942 (1977)
- 77 Jackson, R. L., J. D. Morrisett, J. I. Sparrow, J. P.
Segrest, H. J. Pownall, L. C. Smith, H. F.
Hoff, A. M. Gotto:
The interaction of apolipoprotein-serine
with phosphatidylcholin, J. Biol. Chem.
249: 5314 (1974)
- 78 Jackson, R. L., J. D. Morrisett, A. M. Gotto, Jr., J. P.
Segrest:
The mechanism of lipid-binding by plasma
lipoproteins, Mol. Cell. Biochem. 6: 43
(1975)
- 79 Jenkinson, M.: The glori of the long distance runners,
Nat. Hist. 81: 54 (1972)

- 80 Jonas A.: Physiochemical properties of bovine serum high density lipoprotein, *J. Biol. Chem.* 247: 7767 (1972)
- 81 Kane, J. P.: Plasma lipoproteins: structure and metabolism, *Lipid Metabolism in Mammals*, F. Snyder, editor Plenum New York, 209 (1977)
- 82 Kinnunen, P. K. J., R. L. Jackson, L. C. Smith, A. M. Gotto, Jr., J. T. Sparrow: Activation of lipoprotein lipase by native and synthetic fragments of human plasma apolipoprotein C-II, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74 (11): 4848 (1977)
- 83 Koga, J. C., W. W. Fong, D. Steinberg: Isolation and characterization of subunit polypeptides from apoproteins of rat serum lipoproteins, *Biochim. Biophys. Acta*, 236: 416 (1971)
- 84 Kostner, G. M.: Studies on the composition and structure of human serum lipoproteins. Isolation and partial characterization of apolipoprotein A-III, *Biochim. Biophys. Acta* 336: 383 (1974)
- 85 Kostner, G.: Studies on the cofactor requirement for lecithin: cholesterol acyltransferase, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 33 Suppl. 137: 19 (1974)
- 86 Kraus, R. M., P. N. Herbert, R. J. Levy, D. S. Fredrickson: Further observations on the activation and inhibition of lipoprotein lipase by apolipoproteins, *Circ. Res.* 33: 403 (1973)
- 87 Kraus, R. M., F. T. Lindgren, J. Wingerd, D. D. Bradley, S. Ramcharan: Effects of estrogens and progestins on high density lipoproteins, *Lipids* Vol. 14 (1): 113 (1978)
- 88 Kruski, A. W., A. M. Scanu: Interaction of human serum high density lipoprotein apoprotein with phospholipids, *Chem. Phys. Lipids* 13: 27 (1974)
- 89 La Rosa, J. C., R. J. Levy, R. Herbert, S. E. Lux, D. S. Fredrickson: A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 41: 57 (1970)

- 90 Laggner, P., O. Kratky, G. Kostner, J. Sattler, A. Holasek:
Small angle x-ray scattering of Lp A, the major lipoprotein family of human plasma high density lipoprotein HDL, Fed. European Biochem. Soc. Letters 27: 53 (1972)
- 91 Laggner, P., K. Müller, O. Kratky, G. Kostner, A. Holasek:
Studies on the structure of lipoprotein A of human high density lipoprotein HDL. The spherically averaged electron density distribution, Fe. European Biochem. Soc. Letters 33: 77 (1973)
- 92 Levy, R. J., C. B. Blum, E. J. Schäfer:
The composition, structure and metabolism of high density lipoproteins, in: Lipoprotein metabolism 56, H. Greten editor, Springer Verlag Berlin (1976)
- 93 Lewis, L. A., F. Olmstedt, J. H. Page, E. Y. Lawry, G. V. Mann, F. J. Stare, M. Hanig, M. A. Lauffer, I. Gordon, F. E. Moore:
Serum lipid levels in normal persons. Findings of a cooperative study of lipoproteins and atherosclerosis, Circulation 16: 479 (1957)
- 94 Lopez-S, A., Vital, R., Balart, L.:
Effect of exercises and physical fitness on serum lipid and lipoproteins, Atherosclerosis 20: 1 (1974)
- 95 Lumholtz, C.: Unknown Mexico. Glorieta New Mexico, The Rio Grande Press Inc. Vol. 1 (1970)
- 96 Lux, S. E., K. M. John:
Further characterization of the polymorphic forms of a human high density apolipoprotein, apo LP Gln-I (apo A-I), Biochim. Biophys. Acta 278: 266 (1972)
- 97 Lux, S. E., R. V. Hirz, R. J. Schrage, A. M. Gotto, Jr.:
The influence of lipid on the confirmation of human plasma high density lipoproteins, J. Biol. Chem. 247: 2598 (1972)
- 98 Lux, S. E., K. M. John, H. B. Brewer, Jr.:
Isolation and characterization of apo LP-Gln-II (apo A-II), a plasma high density and apolipoprotein containing two identical polypeptide chains, J. Biol. Chem. 247: 7510 (1972)

- 99 Lux, S. M., M. John, R. Ronan, H. B. Brewer, Jr.:
Isolation and characterization of apo LP-Gln-II (apo A-II), a plasma high density and apolipoprotein containing two identical polypeptide chains, J. Biol. Chem. 247: 7510 (1972)
- 100 Mahley, R. W., K. H. Weisgraber:
Canine lipoproteins and atherosclerosis. I. Isolation and characterization of plasma lipoproteins from control dogs, Circulation Res. 35: 713 (1974)
- 101 McConathy, W. J., P. Alaupovic:
Isolation and partial characterization of apolipoprotein D: A new protein moiety of the human plasma lipoprotein system, Fed. European Biochem. Soc. Letters 37: 178 (1973)
- 102 McConathy, W. J., P. Alaupovic:
Studies on the isolation and partial characterization of apolipoprotein D and lipoprotein D in human plasma, Biochemistry 15: 515 (1976)
- 103 Miller, G. J., N. E. Miller:
Plasma high density lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease, Lancet 1: 16 (1975)
- 104 Miller, N. E.: The evidence for the antiatherogenicity of high density lipoprotein in man, Lipids Vol. 13 Nr. 12, 914 (1978)
- 105 Miller, N. E., G. J. Miller:
High density lipoprotein and atherosclerosis, Lancet 1: 1053 (1975)
- 106 Morrisett, J. D., R. L. Jackson, A. M. Gotto, Jr.:
Lipid-protein interactions in the plasma lipoproteins, Biochim. Biophys. Acta 472: 93 (1977)
- 107 Morrisett, J. D., J. S. K. David, H. J. Pownall, A. M. Gotto, Jr.:
Interaction of an apolipoprotein (apo LP-alanine) with phosphatidylcholine, Biochemistry 13: 1290 (1973)

- 108 Müller, K., P. Laggner, O. Kratky, O. Kostner, A. Holasek, O. Glatter:
X-ray small angle scattering of human plasma high density lipoprotein Lp A from HDL₂: application of a new evaluation method, Fed. European Biochem. Soc. Letters 40: 213 (1974)
- 109 Nelson, G. J., V. G. Shore:
Characterization of serum high density lipoproteins and apolipoproteins of pink salmon, J. Biol. Chem. 249: 536 (1974)
- 110 Nikkilä, E. A.: Studies on lipidprotein relationships in normal and pathological sera and the effect of heparin on serum lipoproteins, Scand. J. Clin. Lab. Invest. 5: Suppl. 8: 1 (1953)
- 111 Nikkilä, E. A.: Increase of serum high density lipoprotein in phenytoin users, J. Brit. Med. 2 (6130): 39 (1978)
- 112 O'Brien, R. D.: Insecticides, action and metabolism, Academic Press, New York: 33 (1967)
- 113 Olofsson, S., W. McConathy, P. Alaupovic:
Isolation and partial characterization of an new acidic apolipoprotein (apolipoprotein F) from human high density lipoproteins of human plasma, Biochemistry 17 (6), 1032 (1977)
- 114 Osborne, J. C., Jr., H. B. Brewer, Jr.:
The plasma lipoproteins, Adv. Protein Chem. 31: 253 (1977)
- 115 Osborne, J. C., G. Palumbo, H. B. Brewer, Jr., H. Edelhoch:
The self association of the reduced apo A-II apoprotein from human high density lipoprotein complex, Biochemistry 14: 3741 (1975)
- 116 Pennington, C. W.: The Tarahumara of Mexico-Salt Lake City, University of Utah Press (1974)
- 117 Phillips, M. C., E. G. Finer, A. Hauser:
Differences between conformations of lecithin and phosphatidylethanolamine polar groups and their effects on interactions of phospholipid bilayer membranes, Biochim. Biophys. Acta 290: 397 (1972)

- 118 Playfer, J. R., L. C. Eze, M. F. Bullen, D. A. P. Evans:
Genetic polymorphism and interethnic
variability of plasma paroxonase activity,
J. of Medical Genetics 13: 337 (1976)
- 119 Rapacz, J.: Lipoprotein immunogenetics and atherosclerosis,
American Journal of Medical Genetics 1: 377 (1978)
- 120 Reynolds, J. A., R. H. Simon:
The interaction of polypeptide components
of human high density lipoprotein with
sodium dodecyl sulfate, J. Biol. Chem.
249: 3937 (1974)
- 121 Rhoads, G. G., C. L. Gulbrandsen, A. Kagan:
Serum Lipoproteins and coronary heart
disease in a population study of Hawaii
Japanese men, New Engl. J. of Med. 294
(6): 293 (1976)
- 122 Rifkind, B. M., J. Tamir, G. Heiss, R. B. Wallace, H. A.
Tyroler:
Distribution of high density and other
lipoproteins in selected LRC prevalence
study populations: A brief survey, Lipids
Vol. 14 (1): 105 (1979)
- 123 Robinson, D.: High density lipoprotein cholesterol in
the Maasai of East Africa: a countinary
note, British Medical Journal 1 (6173):
1249 (1979)
- 124 Russ, E. M., H. A. Eder, D. P. Barr:
Proteinlipid relationships in human
plasma. Part I. in normal individuals,
Amer. J. Med. 11: 486 (1951)
- 125 Sachs, F. M., Castelli, W. P., Donner, A., E. Kaas:
Plasma lipid and lipoproteins vegetarians
and controls, New England Journal of
Medicine 292: 1148 (1975)
- 126 Satchell, D. G.: A comparative study of the rates of
metabolism, LD50's and antiacetylcholin-
esterase activities of three diethylphos-
phoryl esters of quinolinols, Australian
Journal of Experimental Biology and
Medical Science 51: 711 (1973)

- 127 Scanu, A. M., C. Edelstein, C. T. Lim:
Effect of disulfide cleavage on the molecular weight of one of the major polypeptides of human serum high density lipoprotein, Fed. European Biochem. Soc. Letters 18: 305 (1971)
- 128 Scanu, A. M., C. T. Lim, E. Edelstein:
On the subunit structure of the protein of human serum high density lipoprotein. II. A study of Sephadex fraction IV, J. Biol. Chem. 247: 5850 (1972)
- 129 Scanu, A. M: Polypeptide A-II of serum high density lipoproteins: a lipolytic protein of phylogenetic interest, Pan-Am. Assoc. Biochem. Soc. Res. 4: 1 (1975)
- 130 Scanu, A. M., E. Edelstein, R. H. Wolf:
Chimpanzee (Pan troglodytes) serum high density lipoproteins. Isolation and properties of their two major apolipoproteins, Biochim. Biophys. Acta 351: 341 (1974)
- 131 Scanu, A. M., A. Tardien:
Temperature transitions of lipid mixtures containing cholesterylesters. Relevance of the structural problem of serum high density lipoprotein, Biochim. Biophys. Acta 231, 170 (1971)
- 132 Scanu, A. M., C. Edelstein, P. Keim:
2nd ed., Vol. 1, in: The plasma lipoproteins: structure function and genetic controls, Edited by V. W. Putnam, Academic Press, New York, 318 (1975)
- 133 Scanu, A. M: Ultrastructure of serum high density lipoproteins: Facts and models, Lipids 13 (12), 920 (1978)
- 134 Scanu, A., W. Reader, C. Edelstein:
Molecular weight and subunit structure of human serum high density lipoprotein after chemical modification by succinic anhydride, Biochim. Biophys. Acta 160: 32 (1968)
- 135 Schaefer, E. J., S. Eisenberg, R. J. Levy:
Lipoprotein apoprotein metabolism, J. of Lipid Research 19: 667 (1978)

- 136 Segrest, J. P., R. L. Jackson, J. D. Morrisett, A. M. Gotto, Jr.:
A molecular theory of lipid-protein interactions in the plasma lipoproteins, Fed. European Biochem. Soc. Letters 38: 247 (1974)
- 137 Shelburne, F. A., S. H. Quarfordt:
A new apoprotein of human plasma very low density lipoproteins, J. Biol. Chem. 249: 1428 (1974)
- 138 Shen, B. W., A. M. Scanu, F. J. Kézdy:
Structure of human serum lipoproteins inferred from compositional analysis, Proc. Natl. Acad. Sci. USA: 74 (3): 837 (1977)
- 139 Shipley, G. G., D. Atkinson, A. M. Scanu:
Small-angle-x-ray-scattering of human serum high density lipoproteins, J. Supramol Struct. 1: 98 (1972)
- 140 Shore, B., V. Shore:
Isolation and characterization of polypeptides of human serum lipoproteins, Biochemistry 8 a, 4510 (1969)
- 141 Shore B., V. Shore:
An apolipoprotein preferentially enriched in cholesterylester-rich very low density lipoproteins, Biochem. Biophys. Res. Commun 58: 1 (1974)
- 142 Shore, V. G., B. Shore:
Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components, Biochemistry 12: 502 (1973)
- 143 Shulmann, R. S., P. N. Herbert, K. Wehrly, D. S. Fredrickson:
The complete amino acid sequence of C-I (apo LP-Ser) an apolipoprotein from human very low density lipoproteins, J. Biol. Chem. 249: 182 (1975)
- 144 Shulmann, R. S., P. N. Herbert, D. D. Fredrickson, K. Wehrly, H. B. Brewer, Jr.:
Isolation and alignment of the tryptic peptides of alanine apolipoprotein, an apolipoprotein from human plasma very low density lipoproteins, J. Biol. Chem. 249: 4969 (1974)

- 145 Skipski, V. P.: Lipid composition of lipoproteins in normal and diseased states, in: Blood Lipids and Lipoproteins. Quantitation, Composition and Metabolism, edited by G. J. Nelsau, New York: Wiley 471 (1972)
- 146 Smith, L. C., H. J. Pownall, A. M. Gotto, Jr.: The plasma lipoproteins: structure and metabolism, Ann. Res. Biochem. 47: 751 (1978)
- 147 Soutar, A., C. Garner, H. N. Baker, J. T. Sparrow, R. L. Jackson, A. M. Gotto, L. C. Smith: The effects of plasma apolipoproteins on lecithin: cholesterol acyltransferase, Biochemistry 14: 3057 (1975)
- 148 Stein, O., Y. Stein: The removal of cholesterol from Landschütz ascites cells by high density apolipoproteins, Biochim. Biophys. Acta 326: 323 (1973)
- 149 Stein, Y., M. C. Glangeaud, M. Fainaru, O. Stein: The removal of cholesterol from smooth muscle cells in culture and Landschütz ascites cells by fraction of human high density apolipoprotein, Biochim. Biophys. Acta 380: 106 (1975)
- 150 Steinberg, D.: The rediscovery of high density lipoprotein: a negative risk factor in atherosclerosis, Eur. J. Clin. Invest 8 (3): 707 (1978)
- 151 Stoffel, W., O. Zierenberg, B. Tunggal, E. Schreiber: ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy evidence for hydrophobic lipid-protein interactions in human high density lipoproteins, Proc. Natl. Acad. Sci. US 71: 3696 (1974)
- 152 Stoffel, W., O. Zierenberg, B. D. Tunggal, E. Schreiber: ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy studies on lipid-protein-interactions in human high density lipoprotein (HDL), Hoppe-Seyler's Z, Physiol. Chem. 355: 1381 (1974)

- 153 Stone, W. L., J. A. Reynolds:
The selfassociation of apo-Gln-I and apo
Gln-II polypeptides of human high density
lipoproteins, J. Biol. Chem. 250: 8045
(1975)
- 154 Swaney, J. B., H. Reese, H. A. Eder:
Polypeptide composition of rat high
density lipoprotein: characterization by
SDS-gel electrophoresis, Biochem. Biophys.
Res. Commun 59: 513 (1974)
- 155 Tall, A. R., G. G. Shipley, D. M. Small:
The molecular behaviour of Apo A-I in
human high density lipoproteins, J. Biol.
Chem. 251: 3749 (1976)
- 156 Thelle, D. S., O. H. Førde, K. Try, H. Lehmann:
The Trømsø Heart Study. Methods and
results of the cross sectional study,
Acta. Med. Scand. 200, 107 (1976)
- 157 Tyroler, H. A., G. H. Curtis, J. Krishan, S. Heyden, G.
Cooper, J. Cassel:
Black white differences in Serum lipids
and lipoproteins in Evans County, Pre-
ventive Medicine 4 (4): 541 (1975)
- 158 Untermann, G. M. Jaeschke, J. Menzel:
Familial hyperlipoproteinemia Typ III:
deficiency of a specific apolipoprotein
(Apo E-III) in the very low density lipo-
proteins, Fed. European Biochem. Soc.
Letters 56: 352 (1975)
- 159 Vitello, L., A. M. Scanu:
Studies on human high density lipopro-
teins, J. Biol. Chem. 251: 1131 (1976)
- 160 Walker, R. P., F. Walker:
High density lipoprotein cholesterol in
Africa children and adults in a population
free of coronary heart disease, British
Medical Journal 2: 1336 (1978)
- 161 Wood, P. D., W. Haskell, H. Klein, S. Lewis, M. P. Stein,
J. W. Farquhar:
The disstribution of plasma lipoproteins
in middle aged males runners, Metabolism
25: 1249 (1976)

Für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit im Institut für Rechtsmedizin sowie für die Übernahme des Korreferates möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. H.-B. Wuermeling bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Frau Professor Dr. Dr. Geldmacher - von Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, für ihre Unterstützung bei dieser Arbeit und für den zu jeder Zeit freundlich erteilten Rat.

L E B E N S L A U F

Personalien: Barbara Pastor, geb. Hölzli
geb. 01.07.1952 in Sindelfingen

Eltern: Josef Hölzli, Dipl.-Ing. Bauingenieur
Margot Hölzli, geb. Keppler

Ehemann: Dr. Alfred Pastor, Zahnarzt

Ausbildung: 1959 - 1960 Grundschule Sindelfingen
1960 - 1964 Grundschule Nürnberg
1964 - 1974 Sigena-Gymnasium Nürnberg
1974 Abitur
1974 - 1976 Studium Mathematik und Physik
in Erlangen
1976 - 1981 Studium der Zahnmedizin
in Erlangen
1981 Zahnärztliches Staatsexamen
1981 - 1983 Zahnärztliche Tätigkeit in
Erlangen und Zirndorf

